

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FERNANDA JAIARA DELLAJUSTINA

**APLICAÇÃO PULSADA DE QUIMIOTERÁPICOS E RESPOSTA  
DO SISTEMA IMUNE APLICADA EM MODELOS DE  
CRESCIMENTO TUMORAL**

CURITIBA

2018

FERNANDA JAIARA DELLAJUSTINA

**APLICAÇÃO PULSADA DE QUIMIOTERÁPICOS E RESPOSTA  
DO SISTEMA IMUNE APLICADA EM MODELOS DE  
CRESCIMENTO TUMORAL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Física do Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Física.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Roberto Lopes  
Coorientadora: Dra. Kelly Cristiane Iarosz

CURITIBA

2018

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR  
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

D357a

Dellajustina, Fernanda Jaiara

Aplicação pulsada de quimioterápicos e resposta do sistema imune aplicada em modelos de crescimento tumoral / Fernanda Jaiara Dellajustina.  
– Curitiba, 2018.

72 f. : il. color. ; 30 cm.

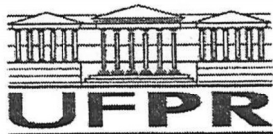
Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Física, 2018.

Orientador: Sergio Roberto Lopes – Coorientador: Kelly Cristiane Iarosz.  
Bibliografia: p. 68-72.

1. Câncer. 2. Tumores – Crescimento. 3. Imunoterapia. 4. Quimioterapia. I. Universidade Federal do Paraná. II. Lopes, Sergio Roberto. III. Iarosz, Kelly Cristiane. IV. Título.

CDD: 616.994

Bibliotecário: Elias Barbosa da Silva CRB-9/1894



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR CIÊNCIAS DE CIÊNCIAS EXATAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO FÍSICA

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em FÍSICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **FERNANDA JAIARA DELLAJUSTINA** intitulada: "**Aplicação pulsada de quimioterápicos e resposta de sistema imune aplicada em modelos de crescimento tumoral**", após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **aprovação** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 06 de Fevereiro de 2018.

  
SÉRGIO ROBERTO LOPES

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

  
WILSON MARQUES JUNIOR

Avaliador Interno (UFPR)

  
GILBERTO CORSO

Avaliador Externo (UFRN)

# Agradecimentos

Meus mais sinceros agradecimentos

A Maria Clara, por me tornar leve. Por acreditar em minha capacidade de amar e superar, em momentos que eu mesma já havia esquecido. Pelas conversas que serviram de inspiração e semente nos vários jardins da esperança que temos encontrado e pela certeza da amizade vivida e da bem querência compartilhada.

A Ana Lucia por todo carinho, delicadeza e coragem que me serviram de exemplo, motivação e alento muitas vezes, tornando mais leve o carroto que juntas seguimos tocando, sempre em frente. Pela certeza do amor compartilhado e do desvelo vivido.

Ao meu pai, pelo amor incondicional, que sem pedir ou dar nada em troca, fazia se presente na certeza do abrigo quando o mundo se fazia uma enorme incerteza. Por respeitar meus limites, mesmo sem nunca termos delimitado o caminho. Por ser em ação pura e sincera, tudo aquilo que não se pode ser em palavra dita.

Aos meus irmãos que alimentam em mim o que de melhor se guarda de uma alma infanta, sem me deixar nunca esquecer os sonhos que me impulsionam e do valor de cada oportunidade conquistada.

A todos aqueles, que presentes ou não, em mim fazem morada e são escudo e tear de tudo aquilo que se acredita e sonha fazendo lembrar que a vida é breve e urgente.

Ao Iésus, pelas valiosas e intensas conversas sobre a agitação da vida e sociedade; estar vivo é mais do que ser vivo, tornar o ato de viver mais sublime do que o primitivo pulsar, tão inconsciente quanto a própria respiração que se adquire um dia, quase que sem querer. Somos inquietos da raiz até as folhas, para nós, nem sempre haverá respostas, mas certamente haverão boas perguntas. E nessas conversas vamos nos aprendendo, e quanto mais se entende mais se permite conhecer, e acredito mesmo, que a gente só gosta daquilo que entende.

A querida Andressa, por todos os mates tomados e pela certeza da amizade sincera e paciente. Por representar para mim um exemplo de superação e luta, indo adiante sempre e suberana sobre as próprias escolhas.

A minha querida vó Vânia, pelo amor, carinho e paciência com essa sua neta que vive nessas andanças, mas que em alguns momentos deveria apenas sentar e ouvir suas muitas histórias "porque a vida é aqui e agora".

À Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Física.

Ao professor Dr. Sergio R. Lopes, pela orientação e por encaminhar meus esforços em caminhos produtivos, dando finalidade objetiva a esse projeto que eu iniciei muito mais com o coração do que com a razão.

A professora Dra. Kelly C. Iarosz pela orientação e inúmeras sugestões que contribuíram

para melhorar o trabalho.

A minha mãe, que em nossas contradições de vida, me fez compreender, no sentido profundo do entendimento, que eu posso não concordar com as coisas que eu entendo, longe de qualquer culpa ou pesar.

A Gislaine, pelo acolhimento e humildade nos muitos conselhos e encaminhamentos da vida acadêmica, que tornaram as obrigações apenas tarefas, longe do pesar da culpa de não saber tudo o que se espera que se saiba.

A Greici, por todo respeito e cuidado em nossas diferenças ideológicas. Pelos muitos momentos de descontração que me permitiram a felicidade nos tempos de maior estresse e exigências da vida acadêmica.

A Marina e a todas as heroínas da limpeza e manutenção da universidade, que tornam o campus um lugar digno apesar de todos os pesares.

Aos demais colegas de pós graduação que serviram, de exemplo e contra exemplo para que no labirinto das escolhas que a vida oferece, perceba-se que o caminho mais curto, nem sempre é o mais correto ou justo, e que lograr o tempo é sair logrado muitas vezes. A observar com mais cuidado meus próprios anseios e escolhas, para que não se tornem reflexo de medos e inseguranças, me fazendo ver que nossos objetivos foram os mesmos e que nossas diferenças estão no caminho que escolhemos percorrer, que é no fundo o ato de viver.

Aos professores Ricardo Luiz Viana, Gilberto Corso Pereira, Wilson Marques Junior, Guilherme Jean Pereira de Abreu e Kleber Daum Machado pelas colaborações em minhas bancas de pré-defesa e defesa da Dissertação.

A todos os professores que de forma, direta ou indireta, participaram e contribuíram para minha formação, compartilhando seus conhecimentos das mais diversas formas.

A Lúzia, pela possibilidade de paz e segurança ao viver-se em uma cidade sendo forasteira, sabendo-se alguém que apenas trás e leva as histórias que se vive de conviver.

Ao Brasil, grande querência, por acreditar e financiar a pesquisa científica, tornando possível meu mérito de uma bolsa da CAPES, que utilizei consciente da responsabilidade e confiança depositada, alimentando o sonho de um Brasil grande e consciente. Embora passando por momentos conturbados e difíceis, é berço de uma riqueza e potencial imenso, da qual fiz uso especialmente da cultura representada por grandes artistas e cantores, que mostram em essência essa enorme mistura de gente e culturas, todas brasileiras, nutrindo as boas sementes de humanidade.

*"Quando alguém cai sobre a terra, tem que  
levantar-se com a ajuda da terra".  
Kularnava Tantra*

# Resumo

Nós analisamos a dinâmica de um modelo que descreve o crescimento e a proliferação de células cancerígenas utilizando um conjunto de 4 equações diferenciais ordinárias que governam a interação entre as populações de células anormais, saudáveis, do sistema imunológico e a combinação dos tratamentos quimioterápico e imunoterápico. Mostramos a análise linear para os pontos de equilíbrio e sua estabilidade nos casos possíveis, (i) extinção de todas as populações celulares; (ii) extinção da população de células anormal e sobrevivência das populações de células saudáveis e sistema imune; (iii) extinção da população de células saudáveis e domínio das células anormais; (iv) coexistência das populações celulares. Com base na solução não linear do sistema e considerando as células que interagem entre si e na presença de um protocolo quimioterápico pulsado, estudamos o comportamento assintótico do sistema. São considerados diferentes protocolos de aplicação de agentes quimioterápicos, associados ou não à imunoterapia. Esse conhecimento pode ser útil, não só para obter uma ampla compreensão da dinâmica específica do sistema, mas também para orientar o desenvolvimento de protocolos que utilizam a combinação de quimioterapia e uma melhora na resposta do sistema imunológico. Mostramos situações em que ambas as terapias, atuando juntas, são capazes de eliminar aglomerados de células cancerígenas. A possibilidade de estudar a sensibilidade do sistema às variações dos parâmetros associados sugere que o modelo pode ser usado para prever respostas positivas ou negativas, dependendo da natureza do medicamento utilizado, bem como do impacto do tratamento imunoterápico. O modelo também prevê casos em que o tumor está em estado de remissão completa, mas a dinâmica transitória mostra estados em que o número de células saudáveis diminui abaixo de um limiar mínimo, situações que devem ser evitadas.

**Palavras-chave:** Modelos de crescimento tumoral, Imunoterapia, Quimioterapia, Dinâmica não linear, Simulação numérica.



# Abstract

We analyze a dynamical model of cancer growth composed of a set of 4 ordinary differential equations, governing the interaction of cancer, healthy and immune cell population levels, in combination of chemotherapy treatments. We show the linear analysis for the equilibrium points and analyze its stability in the several possible cases that correspond: i) the trivial case where we have the extinction of all the cellular populations; ii) the abnormal cell population is extinguished and the healthy cell and immune system populations continue to exist; iii) the population of healthy cells is extinguished and abnormal cells dominate the system and iv) the coexistence of the three cell populations. Based on the nonlinear solution of the system, and considering the cells interacting among each other and in the presence of a pulsed chemotherapy protocol, we study the asymptotic behavior of the system. Different protocols of application of chemotherapeutic drugs, associated or not to immunotherapy, are considered. We show that such knowledge can be useful, not only to gain a broad understanding of the specific system dynamics, but also to guide the development of combined therapies concerning chemotherapy and the increases of the immune system response. We show situations where both therapies acting together are able to eliminate the entire tumor. The possibility to study the system sensitivity to variable changes, suggests that the model can be used to predict positive or negative responses, depending on the nature of the drug used as well as the impact of the immunotherapy treatment. The model also predicts some case where the tumor is extinct but the transient dynamics display states where the number of healthy cell decreases below a minimum threshold, situations that should be avoided.

**Keywords:** Cancer models, Immunotherapy, Chemotherapy, Nonlinear dynamics, Numerical simulation.

# Lista de ilustrações

Figura 1 – Curva de crescimento logístico normalizada para diferentes valores de $r$ (taxa de máximo crescimento populacional), sendo $N(t)$ a população de indivíduos no tempo $t$ . . . . .	24
Figura 2 – Velocidade da reação enzimática proposta por Michaelis Menten. A velocidade da reação é dependente da concentração do substrato $[S]$ e possui um limiar máximo. Quando a concentração do substrato é igual a constante de Michaelis-Menten, a velocidade da reação será a metade da velocidade máxima em que a reação pode acontecer. . . . .	26
Figura 3 – Evolução temporal das concentrações do produto $[P]$ , enzimas $[E]$ , substrato $[S]$ e complexo enzima-substrato $[ES]$ . . . . .	27
Figura 4 – Aplicação pulsada de quimioterápico no organismo. Em vermelho (traçado) temos a dose aplicada ( $\phi = \phi(t)$ ) e em preto (linha cheia) a dinâmica de interação da droga com o organismo, de onde percebemos um aumento quase que instantâneo e um posterior decaimento da concentração, sendo repetido em ciclos de 10 dias. . . . .	30
Figura 5 – Superfícies de equilíbrio do sistema. Aonde $x$ representa a população de células anormais, $y$ a população de células saudáveis e $z$ a população de células do sistema imunológico. . . . .	40
Figura 6 – Representação gráfica dos possíveis valores para $\phi/d_4$ . A condição $\Delta \geq 0$ , garante que a solução em $x$ , que representa a concentração de células tumorais, seja real e a condição $x \geq 0$ se faz necessária já que valores negativos de $x$ não tem significado real. . . . .	46
Figura 7 – Espaço de parâmetro do sistema, variamos a dose aplicada $\phi$ e a meia vida biológica da droga no organismo $t_{1/2}$ . As cores representam a quantidade de ciclos de aplicação do quimioterápico. Regiões em vermelho representam 50 ciclos de aplicação, sendo o tempo total de integração e portanto não houve convergência e as regiões em tom azul e verde representam regiões de convergência que representam a extinção do tumor. . . . .	52
Figura 8 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando uma dose do quimioterápico $\phi = 30$ e meia vida biológica da droga no organismo de $t_{1/2}=1,2$ . . . . .	53
Figura 9 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando $\phi = 30$ e $t_{1/2}=1,4$ . . . . .	55
Figura 10 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando $\phi = 30$ e $t_{1/2}=1,8$ . . . . .	56

Figura 11 – Dose quimioterápica, $\phi$ pelos intervalos de tempo entre as sessões de aplicação do fármaco, sendo o espaço de parâmetros $(\phi \times \tau)$ com $t_{1/2} = 1,3$ e $s = 0,0$ . Os estados assintóticos são avaliados para uma malha de $200 \times 200$ pontos. A quantidade de ciclos de aplicação de quimioterapia é representada pelas cores. A região em vermelho ( <i>a</i> ) representa 50 ciclos de aplicação, sendo que em toda essa área, se passa o tempo total do tratamento e não ocorre a remissão do tumor. Esta área caracteriza um tratamento mal sucedido. A região azul escuro ( <i>c</i> ) representa a convergência, que representa a extinção do tumor. A área azul abaixo da linha ciana ( <i>b</i> ) significa que os tumores podem ser extintos, mas a dinâmica transitória exibe estados para a concentração de células normal, $y$ , também é extinta, portanto, é caracterizado como tratamento mal sucedido. . . . .	57
Figura 12 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando $\phi = 30$ e $\tau=6$ . . .	58
Figura 13 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando $\phi = 30$ e $\tau=9$ . . .	59
Figura 14 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando $\phi = 30$ e $\tau=12$ . .	60
Figura 15 – Painel (a) Ajuste da borda entre $t_{1/2}$ e $\phi$ . Observe que a curva de ajuste superestima a fronteira e mostra um limite de validade para o medicamento usado. Um valor limiar mínimo de $\phi = 5$ e também um valor mínimo de $t_{1/2}$ independente da dose do medicamento quimioterapêutico. Painel (b) exibe a eficácia do tratamento para diferentes valores do tempo de recuperação $\tau$ . Observe que, por falta de tempo de recuperação, tratamento contínuo, é necessário um mínimo de $\phi = 1,5$ para um tratamento bem-sucedido. . . . .	62
Figura 16 – Intervalo de tempo entre tratamentos, $(\Delta t_c)$ , até a extinção do tumor para diferentes valores do termo de fonte do sistema imunológico ( $s$ ), com $\phi = 30$ e $\tau = 9$ . A curva em preto, com triângulos, representa a meia vida biológica $t_{1/2} = 1,2$ . Nesse caso o termo de fonte $s = 0$ representa um caso de tratamento mal sucedido. Melhorando a resposta do sistema imunológico, para valores maiores que $s = 0,006$ faz com que o tratamento se torne bem sucedido. Na curva vermelha, com losangos, representa a meia vida biológica $t_{1/2} = 1,4$ , nesse caso com a melhora da resposta do sistema imunológico faz com que o intervalo de tempo entre os tratamentos não diminua de maneira monotônica, apresentando um pico. Na curva azul, com asterisco, representa a meia vida biológica $t_{1/2} = 1,8$ sendo um caso de sucesso do tratamento. Nesse caso, a presença de $s$ diminui monotonicamente o tempo de tratamento. . . .	64

Figura 17 – Intervalo de tempo entre tratamentos,  $(\Delta t_c)$ , até a extinção do tumor para diferentes valores do termo de fonte do sistema imunológico ( $s$ ), com  $\phi = 30$  e  $t_{1/2} = 1,3$ . Na curva em preto, com triângulos, o tempo de recuperação é de  $\tau = 10$ , e nesse caso para um grande intervalo de valores de  $s$ , o tratamento é mal sucedido. Melhorando bastante o sistema imunológico o tratamento torna-se efetivo. Na curva em vermelho, com losangos, o tempo de recuperação é  $\tau = 8$ , nesse caso com a melhora da resposta do sistema imunológico faz com que o intervalo de tempo entre os tratamentos não diminua de maneira monotônica, apresentando um pico. Na curva em azul, com asterisco, temos o tempo de recuperação  $\tau = 4$ . Nesse caso mesmo quando temos um termo de fonte nulo  $s = 0$  o tratamento é bem sucedido. Melhorando a resposta do sistema imunológico,  $s > 0$ , o tempo de tratamento diminui ainda mais. . . . . 65

Figura 18 – Séries temporais das três populações celulares; (a) população de células  $x$ , (b) população de células  $y$  e (c) população de células  $z$ ; para 3 valores do termo de fonte  $s$ , sendo  $s=0,0$  em azul com triângulos,  $s=0,001$  em preto com quadrados e  $s=0,01$  em vermelho com círculos. Os parâmetros utilizados são  $\phi = 30$  e  $t_{1/2}=1,2$  e  $\tau = 9$ . . . . . 66

# Lista de tabelas

Tabela 1 – Tabela com os valores numéricos dos parâmetros não normalizados do conjunto de Eqs. 2.1-2.4. . . . .	34
Tabela 2 – Valores dos parâmetros normalizados utilizados em diferentes estudos.	37

# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>	<b>15</b>
<b>1.1</b>	<b>Conceitos preliminares . . . . .</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>CONSTRUÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO . . . . .</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Pressupostos do modelo . . . . .</b>	<b>21</b>
<b>2.2</b>	<b>Equações do modelo de crescimento tumoral: termos específicos . .</b>	<b>22</b>
<b>2.3</b>	<b>Equações do Modelo: forma geral . . . . .</b>	<b>22</b>
2.3.1	Termos de crescimento e decrescimento das populações celulares . . . . .	23
2.3.1.1	Modelo de crescimento logístico para populações de células tumorais e células saudáveis . . . . .	23
2.3.1.2	Termo de crescimento do sistema imunológico, baseado no modelo de Michaelis-Menten. . . . .	23
2.3.2	Termos de interação entre diferentes populações celulares e de decrescimento de uma dada população isolada . . . . .	27
2.3.3	Termo de infusão e difusão de quimioterápicos . . . . .	28
<b>2.4</b>	<b>Normalização do modelo . . . . .</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>DEFINIÇÃO DE PARÂMETROS . . . . .</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS ANALÍTICOS: PONTOS DE EQUILÍBRIO E RESPECTIVA ANÁLISE DA ESTABILIDADE . . . . .</b>	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Análise linear do modelo sem considerar intervenção quimioterápica e sem termo de fonte do sistema imunológico . . . . .</b>	<b>38</b>
4.1.1	Linearização e determinação dos pontos de equilíbrio para o sistema sem intervenção quimioterápica e sem o termo de fonte do sistema imunológico	39
4.1.2	Estabilidade local dos pontos de equilíbrio do sistema sem intervenção quimioterápica . . . . .	41
<b>4.2</b>	<b>Análise linear dos sistema considerando o uso de droga quimioterápica e sem o termo de fonte do sistema imunológico . . . . .</b>	<b>43</b>
4.2.1	Linearização e determinação dos pontos de equilíbrio para o sistema com intervenção quimioterápica . . . . .	43
4.2.2	Estabilidade local dos pontos de equilíbrio do sistema com intervenção quimioterápica . . . . .	48
<b>4.3</b>	<b>Análise linear do modelo considerando o uso de drogas quimioterápica e o termo de fonte do sistema imunológico . . . . .</b>	<b>49</b>

5	RESULTADOS NUMÉRICOS . . . . .	50
5.1	Aplicação de droga quimioterápica como uma função da meia vida biológica . . . . .	50
5.2	Aplicação de droga quimioterápica como uma função do tempo de recuperação . . . . .	54
5.3	A borda do espaço de parâmetro . . . . .	61
5.4	Melhorando a resposta imunológica . . . . .	61
6	CONCLUSÃO . . . . .	68
	REFERÊNCIAS . . . . .	69

# 1 Introdução

Poder prever corretamente o comportamento de um sistema físico é uma das principais tarefas de cientistas e pesquisadores. A curiosidade humana em entender vai desde uma descrição mecânica do universo até o que hoje temos como fronteira de conhecimento, a mecânica quântica. Propor modelos implica em testá-los e validá-los e para isso o laboratório final sempre será o mundo real que serve não só como fonte de corroboração, mas também de inspiração por ser a base de informações necessárias para construir qualquer tipo de entendimento. Atualmente, com os contínuos avanços do desenvolvimento tecnológico, é possível aliar duas poderosas ferramentas para formar uma espécie de laboratório intermediário entre o mundo abstrato das ideias e o real e concreto mundo físico, sendo elas a matemática e os computadores, que permitem simular com certa fidedignidade o universo real.

Dentro do que hoje conhecemos como biofísica, poder testar modelos biológicos através de simulações numéricas representa um grande avanço visto que nesses casos os testes finais dos modelos são feitos em seres vivos. O que as simulações numéricas e análises matemáticas e/ou físicas oferecem nesse caso é a otimização desses testes, mostrando um caminho para que aconteçam de forma a minimizar os esforços. Em meio a esse cenário, nosso trabalho está organizado de forma a tentar contribuir com pesquisas na área de tratamentos oncológicos que envolvam quimioterapia e imunoterapia, no qual fazemos diversas análises, a partir de um conjunto de quatro equações diferenciais ordinárias, para tentar otimizar esses tipos de tratamentos bem como entender de forma mais detalhada a dinâmica deste sistema em particular.

Atualmente a doença que mais tem causado mortes no mundo são as chamadas doenças do coração, que em geral estão associadas ao acúmulo de placas na parede das artérias [1, 2] e cuja principal forma de prevenção está diretamente associada a dieta alimentar e hábitos de vida. Diante deste fato acaba se tornando filosófico o questionamento de qual o motivo de tanto conhecimento acumulado se ainda não temos em geral e na prática a cultura de nos alimentar e conservar os alimentos corretamente ou desenvolver hábitos de vida saudáveis e menos estressantes para melhorar nossa qualidade de vida. Seguindo a ordem dos fatos, a segunda doença que mais tem causado mortes no mundo atualmente é o câncer [1, 2] e a atual medicina, vem ao encontro desse problema oferecendo recursos de remissão do tumor nos casos já diagnosticados e concentrando grandes esforços para ser eficiente em muitos deles, mas talvez precisemos pensar na medicina também como forma de evitar a doença e não apenas como a ferramenta de remissão do tumor. Muitos são os pontos de vista que podem surgir sobre esse assunto e diversas as justificativas onde nos deparamos com falácias sociais e econômicas, em cujos embates fogem ao escopo desse



trabalho.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) [3], o termo câncer se refere-se a um conjunto de mais de cem doenças que tem algumas características essenciais em comum, sendo elas (i) clonalidade, cada tumor se origina em uma única célula, que se prolifera e dá lugar a um clone; (ii) autonomia, o crescimento e proliferação dessas células não é regulado de forma correta pelos mediadores hormonais e bioquímicos normais; (iii) anaplasia, perda da diferenciação celular, em termos gerais, quanto maior for a anaplasia de um tumor maior será o seu potencial metastático e mais intensa será sua disseminação; (iv) metástase, as células cancerígenas tem capacidade de se difundir e infiltrar outros tecidos distantes do seu lugar de origem. A etiologia do câncer encontra uma série de fatores tanto do tipo exógeno como endógeno. Dentre os tipos exógenos destacam-se: o tabaco, o álcool, a dieta alimentar, as radiações, fatores ocupacionais associados a determinadas substâncias como asbesto, radônio, arsênio dentre outros, alguns fármacos e determinados vírus [4, 5]. Os fatores endógenos se encontram ligados a determinadas alterações genéticas podendo ser de forma hereditária ou como síndromes genéticas do câncer no qual o indivíduo nasce com um defeito (mutação, perda de função, deleção etc.) germinativo, isto é, presente em todas as células do organismo. O tumor se desenvolve quando uma segunda alteração genética ou molecular ocorre no outro alelo do gene da síndrome [5].

O estudo da gênese, diagnóstico e tratamento do câncer é bastante recente, tendo obtido significativos avanços desde sua origem há mais ou menos 100 anos atrás. A medicina evoluiu nesse curto intervalo de tempo a ponto de obter a remissão do tumor e aumentar a sobrevida em níveis que pareciam inalcançáveis. Há apenas algumas décadas atrás jovens cientistas e pesquisadores eram desencorajados a entrarem na área de oncologia porque a doença era, e ainda é, considerada complexa e os resultados clínicos eram totalmente desmotivantes. Atualmente, a oncologia é um dos campos mais emocionantes da biomedicina pelos diversos avanços surpreendentes que a pesquisa continua a produzir. Os esforços feitos em pesquisas oncológicas tem reunido pesquisadores de muitas áreas do conhecimento devida a sua complexidade.

## 1.1 Conceitos preliminares

Câncer pode ser definido como um conjunto de mais de 100 doenças no qual um grupo de células anormais cresce de maneira incontrolada e em desacordo com as regras usuais de divisão celular das células normais e com potencial para invadir e espalhar-se para outros tecidos do corpo, além do local original. Nem todos os tipos de tumores são cancerosos, isto é, malignos, podendo também ser benignos cuja característica é não se espalhar pelo corpo. Células normais estão constantemente sujeitas a sinais que determinam se elas devem se dividir, se diferenciar em um tipo específico de célula ou morrer (apoptose) [6]. Células anormais desenvolvem graus de autonomia desses sinais, passando a ter um padrão

incontrolado de crescimento e proliferação. Se essa proliferação ocorre de maneira contínua e se espalha para outros tecidos do corpo pode ser fatal. De fato, a maioria de casos de morte relacionados ao câncer são devidos ao espalhamento do tumor em um processo conhecido como metástase.

Aceitando como modelo, dentro da atual biologia do câncer, um princípio simples de que todas as células de mamíferos compartilham redes moleculares similares que controlam a proliferação, diferenciação e morte celular de modo que as células anormais surgem como resultado de mudanças nessas redes em nível molecular, bioquímico ou celular, tomamos como ponto de partida que para cada célula há um número finito de maneiras em que essa interrupção no ciclo natural podem ocorrer, de maneira a tornar viável pesquisas sobre a gênese e tratamento do câncer.

Nos últimos 50 anos tivemos grandes avanços no estudo do desenvolvimento do câncer permitindo entender melhor os mecanismos de autonomia destes tipos de doenças. A origem do câncer envolve mudanças ou mutações no genoma. Essas mutações do DNA produzem proteínas que perturbam o delicado equilíbrio celular entre a divisão e a quiescência, resultando em células que se dividem continuamente e formam o câncer [5].

Cirurgia, radioterapia e quimioterapia são técnicas utilizadas no tratamento de forma independente ou de forma combinada [7–9]. Enquanto as duas primeiras técnicas removem, matam ou danificam células de câncer, a quimioterapia age em todo o corpo promovendo uma disputa com as células cancerígenas bem como com células saudáveis e do sistema imunológico. Nosso sistema imunológico é um dos principais agentes no combate ao câncer por ser especializado em monitorar e eliminar qualquer antígeno, possuindo mecanismos de alerta que ainda hoje são estudados. As células que compõem nosso sistema de defesa possuem funções específicas, como exemplo tem-se o aglomerado de diferenciação ou do inglês *Cluster of Differentiation 4* ( $T\ CD4+$ ), uma molécula que se encontra na superfície de algumas células  $T$  e que é responsável por iniciar uma cascata de resposta imune coordenada mediante a interação com um complexo péptido (CMH-II). As células assassinas ou do inglês *Natural Killer* (NK) e o co-receptor  $CD8+$  são responsáveis pelo ataque e eliminação de células infectadas sendo os dois agentes mais importantes do sistema imunológico por defender o corpo contra células anormais [10–12]. Em casos de câncer, é possível que o sistema imunológico sozinho não consiga ser efetivo na luta contra a doença, uma vez que o câncer é composto por células do próprio organismo, fazendo com que o sistema imunológico tenha dificuldade em reconhecer as células anormais e/ou gerar uma resposta. Isso possibilita que a doença evolua para estágios avançados de controle, com infiltração para outros tecidos e mesmo metástase, atingindo um estágio de difícil tratamento [10].

Neste cenário, vacinas que auxiliam e melhoram a resposta do sistema imunológico, associadas a tratamentos com agentes quimioterápicos tem sido testados mostrando-se promissores como formas de tratamento [13–15]. De fato nas últimas décadas novas

terapias para melhorar a resposta do sistema imunológico tem se tornado um importante componente nas abordagens multi agentes, desenvolvidas para tratar certas formas de câncer [15].

O principal objetivo da imunoterapia associada ao tratamento de câncer é reforçar a habilidade natural do próprio corpo em eliminar as células anormais aumentando a eficácia do sistema imunológico aliado aos efeitos da quimioterapia. Tratamentos imunoterápicos podem acontecer de duas formas: (i) estimulando nosso próprio sistema imunológico a trabalhar de maneira mais exaustiva e inteligente no ataque a células anormais, (ii) dar ao sistema imunológico componentes tais como proteínas ou novas células do sistema imunológico que ajudem no reconhecimento e eliminação de células cancerígenas. O papel do sistema imunológico na luta contra o câncer foi verificado no laboratório, bem como com experiências clínicas [13, 14, 16].

Entendemos como forma de melhorar o sistema imunológico a possibilidade de torná-lo mais efetivo, o que implica desenvolver mecanismos de reconhecimento e ataque das células anormais mais rápidos e especializados. Contudo ainda existem muitas perguntas a serem respondidas sobre como o sistema imunológico interage com células cancerígenas em crescimento e quais componentes do sistema imunológico desempenham papéis significativos na resposta à imunoterapia.

Nesse sentido, o estudo teórico da dinâmica de células anormais através do uso de equações diferenciais ordinárias (EDO) acopladas trouxeram nova intuição para o entendimento das interações de células de tumor com células saudáveis e do sistema imunológico, bem como com agentes quimioterápicos, possibilitando um entendimento analítico para abordar questões específicas sobre as interações complexas entre células [17–19]. Tais modelos matemáticos podem fornecer previsões úteis da terapia e da estratégia mais eficaz para controle de parâmetros tais como intervalos de aplicações de drogas quimioterápicas, dose injetada da droga, taxa de decaimento do agente quimioterápico e intensidade da resposta do sistema imunológico [20]. Todas essas estratégias podem evitar a propagação das doenças e também minimizar o total de medicamentos administrados.

Neste trabalho, utilizamos um modelo matemático já conhecido e que descreve as interações entre células tumorais, saudáveis e do sistema imunológico na presença de quimioterapia pulsada e imunoterapia, focando nossa atenção na sensibilidade dos sistemas às mudanças nos valores dos parâmetros associados.

Na sequência, o trabalho está organizado da seguinte forma. No cap. 2 formulamos o modelo, discutindo primeiramente de forma mais geral e posteriormente detalhando os termos específicos do modelo e por último realizamos a normalização das equações apresentando o modelo em sua forma final. No cap. 3 definimos os parâmetros, apresentando seus valores antes e depois da normalização e resumindo-os em tabelas. No cap. 4 mostramos alguns resultados analíticos para o sistema, mostrando em vários casos os pontos de equilíbrio e algumas análises de estabilidade. No cap. 5 apresentamos os resultados numéricos da

dinâmica não linear do sistema, onde mostramos importantes características do sistema em função da dose injetada de droga quimioterápica, intervalo de aplicação e meia vida biológica. Também analisamos como um sistema imunológico mais efetivo ajuda reduzindo o tempo de tratamento e remissão do tumor, o que implica em menos injeções de agentes quimioterápicos no organismo. Neste capítulo também descrevemos analiticamente as bordas entre regiões do espaço de parâmetro que caracterizam distintos comportamentos do sistema. E finalmente no cap. 6 apresentamos as conclusões.

## 2 Construção do modelo matemático

Toda a Física que conhecemos hoje e mesmo a que seguimos construindo é baseada em modelos simplificados do mundo real [21, 22]. Definimos aqui, no contexto deste trabalho, que um bom modelo matemático deve ser complexo o suficiente para reproduzir qualitativamente observações clínicas *in vivo* de um crescimento padrão de tumor e simultaneamente ser simples o suficiente para permitir analisá-lo com as ferramentas analíticas e numéricas que temos.

O modelo apresentado nesse trabalho é capaz de exibir os seguintes comportamentos:

- Utilizado um modelo de campo médio, onde o estudo do comportamento de grandes e complexos sistemas é estudado a partir de um mais simples sendo igualmente aplicável;
- Remissão tumoral. A massa tumoral regride até ao ponto de células não detectáveis, podendo ressurgir e atingir contagem de células consideradas letais [23];
- Atuação do sistema imunológico na destruição de células tumorais por meio de uma função imune;
- Aumento do número de células imunológicas estimuladas pelo surgimento de células anormais;
- Competição entre as diferentes populações celulares.

Além dos itens apresentados anteriormente, desejamos determinar e otimizar protocolos de tratamento, incluímos um termo no modelo matemático que representa a resposta do tumor às intervenções fármaco/médica.

1. Resposta do organismo a quimioterapia, efeitos diretos de citotóxicos nas células saudáveis, imune e tumoral;
2. Melhora da eficácia do sistema imunológico no combate as células anormais devido a imunoterapia.

Nosso modelo consiste em um conjunto de 4 EDO's acopladas no qual as variáveis de estado são as populações de células tumorais, células saudáveis, células do sistema imunológico e a concentração de agentes quimioterápicos.

## 2.1 Pressupostos do modelo

Baseada em observações de sistemas reais, análises de trabalhos anteriores e de revisões na literatura correspondente, assumimos alguns pressupostos na elaboração do modelo sendo eles:

- Baseados nas referências [18,24–26], pressupomos que a população de células anormais se prolifera logisticamente, como veremos em mais detalhes na seção 2.3.1.1, na ausência de interação intercelular e de tratamento quimioterápico;
- Células anormais competem com células saudáveis e do sistema imunológico, cujas interações resultam em uma supressão dessa população, acontecendo em uma taxa muito maior na interação entre células do sistema imunológico e anormais;
- Células normais tem uma proliferação logística na ausência de quaisquer outras interações intercelulares ou com o agente quimioterápico. Embora a forma como acontece as replicações seja a mesma para as células normais e anormais, a taxa com que as células anormais se prolifera é muito maior, uma das principais características de doenças do câncer;
- Células normais competem apenas com células anormais e sua interação resulta na conversão destas em anormais ou na sua supressão;
- O surgimento de células anormais estimula a proliferação de células de defesa e sua ação obedece o comportamento apresentado pelo modelo de Michaelis-Menten, veremos mais detalhes desse modelo na seção 2.3.1.2;
- As células do sistema imunológico são especializadas em encontrar e eliminar apenas células anormais, não apresentando qualquer tipo de competição com as células normais do sistema;
- Células do sistema imunológico morrem naturalmente em uma taxa exponencial mesmo isentas de interações intercelulares ou com o agente quimioterápico;
- Agentes quimioterápicos destroem células anormais bem como células normais e do sistema imunológico, atuando de maneira muito mais efetiva em células que tem uma frequência de replicação maior;
- O sistema é extremamente competitivo e o produto de interações entre diferentes populações celulares com o agente quimioterápico causa a supressão, podendo ser entendido como morte celular em todos os casos.

## 2.2 Equações do modelo de crescimento tumoral: termos específicos

Reunindo as formas específicas de cada crescimento e os termos de interação obtemos o sistema completo de equações não normalizada, descrito pelo sistema de Eqs. (2.1-2.4). As equações utilizadas nesse trabalho são baseadas no modelo para crescimento de tumor estudado por López e colaboradores na referência [24], estendido por nós pela adição de novos termos de interação das três populações celulares com o quimioterápico bem como a inserção de uma quarta equação que descreve a injeção e dissolução de agentes quimioterápicos no organismo.

$$\frac{dT}{d\tilde{t}} = \tilde{r}_1 T \left( 1 - \frac{T}{\tilde{k}_1} \right) - \tilde{a}_{12} T N - \tilde{a}_{13} T I - \tilde{a}_{14} T Q, \quad (2.1)$$

$$\frac{dN}{d\tilde{t}} = \tilde{r}_2 N \left( 1 - \frac{N}{\tilde{k}_2} \right) - \tilde{a}_{21} N T - \tilde{a}_{24} N Q, \quad (2.2)$$

$$\frac{dI}{d\tilde{t}} = \tilde{s} + \tilde{r}_3 \frac{IT}{T + \tilde{k}_3} - \tilde{a}_{31} I T - \tilde{d}_3 I - \tilde{a}_{34} I Q, \quad (2.3)$$

$$\frac{dQ}{d\tilde{t}} = \tilde{\phi} - \tilde{d}_4 Q, \quad (2.4)$$

As variáveis representam populações celulares não normalizadas no tempo, além do termo do agente quimioterápico, denotadas por:

- $T(t)$  - população de células tumorais;
- $N(t)$  - população de células normais ou saudáveis;
- $I(t)$  - população de células do sistema imunológico ou de defesa;
- $Q(t)$  - concentração de agentes quimioterápicos.

Na próxima seção (2.3) estudaremos cada um dos termos do sistema de Eqs. (2.1-2.4) detalhadamente.

## 2.3 Equações do Modelo: forma geral

As equações que governam a dinâmica do sistema possuem termos que podem ser divididos em três grandes grupos: termos de crescimento e decrescimento e sendo que a diminuição da quantidade de uma dada população de células representa na prática a morte destas; termos de competição e termos de resposta imune e intervenção externa com medicação. Vamos discutir abaixo a forma funcional que escolhemos para cada termo de interação.

### 2.3.1 Termos de crescimento e decrescimento das populações celulares

Nosso sistema é baseado na existência de três populações celulares distintas que se proliferam naturalmente quando isentas de intervenções externas e competições intercelulares podendo seguir diferentes padrões de crescimentos que ainda hoje são estudados. Veremos a seguir em mais detalhes cada um dos termos que usaremos em nosso modelo.

#### 2.3.1.1 Modelo de crescimento logístico para populações de células tumorais e células saudáveis

Os termos de crescimento que envolvem as populações de células saudáveis e tumorais foram assumidos ser logísticos, baseado no modelo usado por López e colaboradores [24] e nos trabalhos experimentais e teóricos de [27–29].

A equação logística também chamada de modelo de Verhulst, é usada para descrever a dinâmica de proliferação e morte de uma determinada população, foi publicado pela primeira vez por Verhulst, sendo o primeiro modelo a contrapor o famoso modelo proposto por Malthus [30].

A principal característica do crescimento logístico é a saturação em torno de um valor considerado máximo que em um modelo normalizado é 1 representando 100% da população, na Fig.1 mostramos o perfil da curva logística para diferentes valores da taxa de crescimento.

O modelo contínuo no tempo é descrito por uma EDO da seguinte forma

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \left( 1 - \frac{N(t)}{k} \right), \quad (2.5)$$

onde  $N(t)$  é a população de indivíduos no tempo  $t$ ,  $k > 0$ , sendo  $k$  a capacidade de suporte, isto é, o tamanho populacional máximo que o meio pode sustentar e  $r$  representa a taxa de máximo crescimento populacional. A Eq. (2.5) possui solução analítica já bem conhecida, sendo da seguinte forma

$$N(t) = \frac{k}{1 + A \exp(-k t)}. \quad (2.6)$$

O modelo de Verhulst pode ser discretizado sendo reescrito na forma do conhecido mapa logístico

$$x_{i+1} = r x_i (1 - x_i). \quad (2.7)$$

#### 2.3.1.2 Termo de crescimento do sistema imunológico, baseado no modelo de Michaelis-Menten.

Em 1913, os físicos Leonor Michaelis e Maud L. Menten propuseram um modelo matemático para descrever a velocidade de reações enzimáticas [31] que ficou conhecido como equação de Michaelis-Menten, sendo uma das mais importantes equações na análise de fenômenos biomédicos. Nesta dissertação nós utilizamos esta interpretação cinética para justificar o estímulo causado no sistema imunológico pelo surgimento de células tumorais.



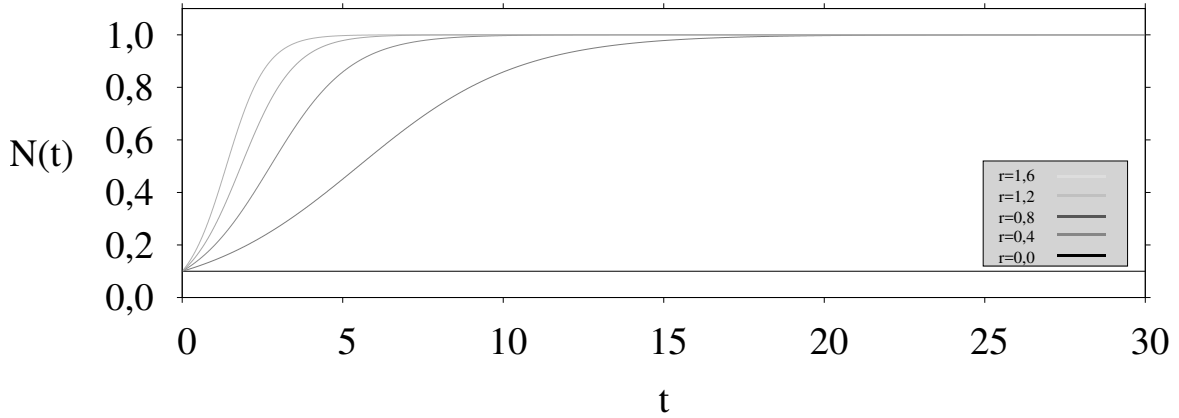
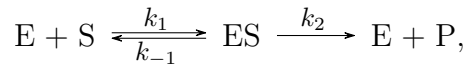


Figura 1 – Curva de crescimento logístico normalizada para diferentes valores de  $r$  (taxa de máximo crescimento populacional), sendo  $N(t)$  a população de indivíduos no tempo  $t$ .

O fenômeno apresentado por Michaelis e Menten trata de uma reação enzimática, na qual um substrato é transformado em um produto, sendo representado esquematicamente da seguinte forma



onde  $E$  representa as enzimas,  $S$  o substrato,  $ES$  a composto enzima-substrato e  $P$  representa o produto obtido ao final da reação. As constantes  $k_1$ ,  $k_{-1}$  e  $k_2$  e as setas representadas na reação possuem significados específicos, sendo o seguinte: inicialmente a enzima  $E$  é adicionada ao substrato  $S$ , representado pelo processo  $E + S$ ; na sequência as enzimas se ligam ao substrato formando o composto  $ES$ , essa reação é reversível podendo acontecer em taxas distintas representadas por  $k_1$  quando as enzimas se ligam ao substrato, ou  $k_{-1}$  quando as enzimas se dissociam em  $E$  e  $S$  novamente, a partir de quando o composto  $ES$  já está formado; no estágio  $ES$  a reação pode também evoluir para formar o produto final  $P$  e também  $E$  novamente em uma taxa específica aqui representada por  $k_2$ , sendo nesse caso uma reação irreversível.

Michaelis e Menten calcularam a taxa temporal na qual o produto é formado a partir das concentrações de reagentes e produtos, usaremos a notação de colchetes para representar concentrações, e portanto temos

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 [ES], \quad (2.8)$$

a grande dificuldade em trabalhar com essa equação, é que não sabemos definir a concentração do substrato  $[ES]$  já que ele é formado durante a reação. Faremos aqui uma consideração, assumindo um estado estacionário para a concentração de  $[ES]$ , isto é, para baixas concentrações não há mudanças, pois a taxa de formação é igual a taxa de dissociação e portanto

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0.$$

A partir dessa consideração, sabendo que a taxa de formação de  $[ES]$  também pode ser descrita em termos de  $k_1$ ,  $k_{-1}$  e  $k_2$  da seguinte forma

$$\frac{d [ES]}{dt} = k_1 [E] [S] - k_{-1} [ES] - k_2 [ES] = 0, \quad (2.9)$$

onde  $[E]$  representa a concentração de enzimas livres durante a reação, e ao invés disso utilizaremos a concentração total/absoluta de enzimas, pois é um parâmetro simples de controlar experimentalmente. Iremos denotar por  $[E_T]$  a quantidade de enzimas livres mais a quantidade de enzimas no complexo  $[ES]$ , isto é,

$$[E_T] = [E] + [ES] = \text{constante}$$

e dessa equação podemos reescrever  $[E]$  da seguinte forma

$$[E] = [E_T] - [ES]$$

substituindo então na Eq. (2.9) temos

$$k_1 [S] ([E_T] - [ES]) - k_{-1} [ES] - k_2 [ES]$$

e isolando  $[ES]$  temos finalmente

$$[ES] = \frac{[E_T] [S]}{\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} + [S]} \quad (2.10)$$

definindo a constante de Michaelis-Menten como

$$k_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad (2.11)$$

podemos então reescrever a Eq. 2.10 da seguinte forma

$$[ES] = \frac{[E_T] [S]}{k_M + [S]} \quad (2.12)$$

e dessa equação podemos comprovar, o que intuitivamente já se sabia, que a concentração de  $[ES]$  depende da concentração de enzimas e do substrato, mas além disso podemos verificar que ocorre uma saturação na velocidade com que a reação acontece a depender da quantidade de substrato. Retomando agora a Eq. (2.8), podemos determinar a velocidade de formação do produto, isto é

$$\frac{d [P]}{dt} = k_2 \frac{[E_T] [S]}{k_M + [S]} \quad (2.13)$$

representando a forma final da equação de Michaelis-Menten, da qual podemos entender  $k_2$  como a taxa máxima de formação do produto, isto é, para altas concentrações do substrato onde é válido que  $[S] \gg k_M$  a taxa de formação do produto se aproxima do seu valor

máximo. Fazendo as seguintes substituições: (i)  $d[P]/dt = v_m$ ; (ii)  $k_2[E_T] = v_0$ , temos que

$$v_m = v_0 \frac{[S]}{k_M + [S]} \quad (2.14)$$

e aplicando o limite  $[S] \gg k_M$ , vemos que  $v_m \rightarrow v_0$  sendo a velocidade máxima em que a reação acontece. Por outro lado se  $[S] = k_M$  temos de  $v_m = v_0/2$  e portanto para essa concentração específica de substrato a velocidade da reação será a metade da velocidade máxima em que a reação pode acontecer. A Fig. 2 ilustra exatamente esses resultados.

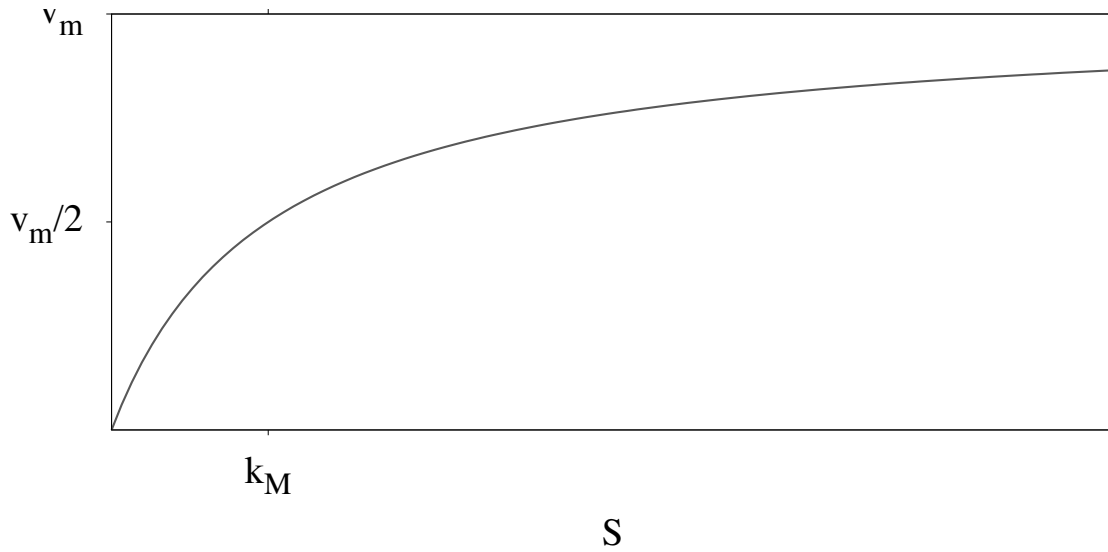


Figura 2 – Velocidade da reação enzimática proposta por Michaelis-Menten. A velocidade da reação é dependente da concentração do substrato  $[S]$  e possui um limiar máximo. Quando a concentração do substrato é igual a constante de Michaelis-Menten, a velocidade da reação será a metade da velocidade máxima em que a reação pode acontecer.

Podemos também estudar como as concentrações evoluem no tempo, integrando o conjunto de Eq. (2.15-2.18). Na Fig. 3 temos as séries temporais de cada uma das concentrações.

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[ES] \quad (2.15)$$

$$\frac{d[E]}{dt} = (k_2 + k_{-1})[ES] - k_1[E][S] \quad (2.16)$$

$$\frac{d[S]}{dt} = k_{-1}[ES] - k_1[E][S] \quad (2.17)$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - (k_2 + k_{-1})[ES] \quad (2.18)$$

onde utilizamos o seguinte conjunto de parâmetros:  $k_1=0,08$ ,  $k_{-1}=0,0001$  e  $k_2=0,1$ ; e condições iniciais:  $[P_0]=0,0$ ,  $[E_0]=20,0$ ,  $[S_0]=30,0$  e  $[ES_0]=0,0$ .

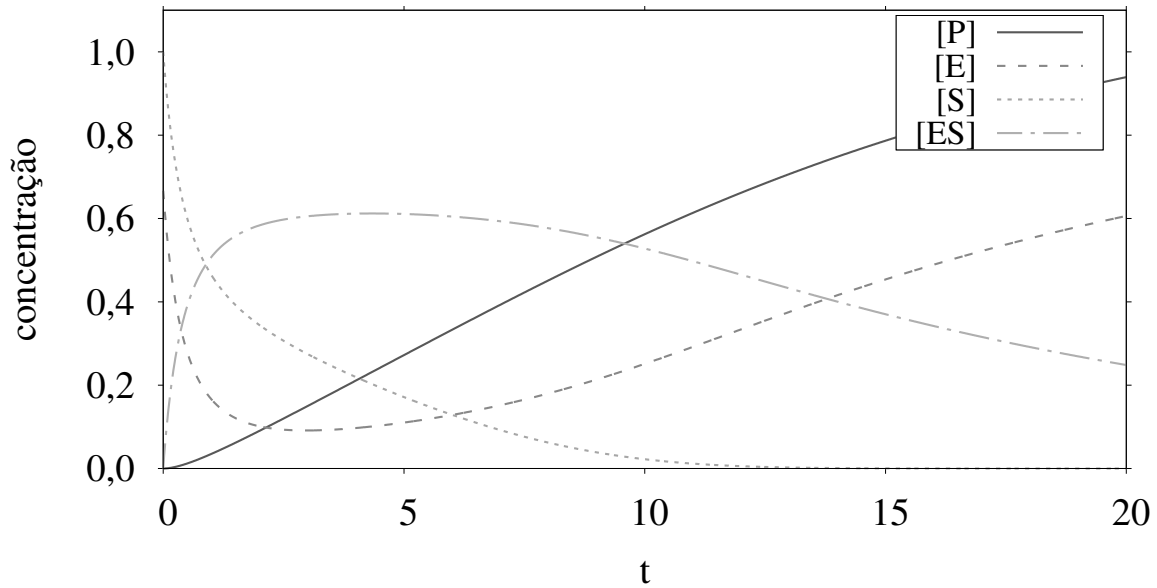


Figura 3 – Evolução temporal das concentrações do produto  $[P]$ , enzimas  $[E]$ , substrato  $[S]$  e complexo enzima-substrato  $[ES]$ .

### 2.3.2 Termos de interação entre diferentes populações celulares e de decrescimento de uma dada população isolada

Nas seções anteriores, 2.3.1.1 e 2.3.1.2, estudamos o comportamento isolado de uma dada população celular, analisando seus perfis de crescimento. Considerando agora um modelo em que existam duas ou mais populações interdependentes interagindo, apenas os termos de crescimento e morte não são suficientes para descrever a dinâmica. Dado, por exemplo, duas espécies de animais a interdependência existe porque uma determinada população, as chamadas presas, servem de alimento para a outra população, os chamados predadores [32]. Modelos desse tipo são chamados de Predador-presa e são muito estudados na biologia possuindo diversas aplicações. O modelo original foi estudado por Alfred J. Lotka (1880-1949) e Vito Volterra (1860-1940). Para uma leitura mais avançada com análises matemáticas e de dinâmica não linear as referências [30, 33] oferecem um tratamento estendido de uma versão generalizada do modelo predador-presa. Uma análise sobre relações interpessoais é apresentada na referências [34, 35] e outras aplicações da dinâmica de sistemas em psicologia social é apresentada na referências [36]. E também na referências [37] temos algumas variações do modelo de Lotka-Volterra.

Em pesquisas relacionadas a tumores o modelo de predador-presa também é bastante utilizado. Nesses casos o sistema é competitivo e envolve muitas vezes apenas termos negativos de interação que representam competição por espaço e nutrientes, bem como ações regulatórias e de interação direta entre duas populações [38].

A interação entre células anormais e saudáveis tem a forma  $a_{i,j} N T$  com  $a_{ij}$  representando os coeficientes de competição e sendo  $i = 1, 2$  e  $j = 2, 1$  respectivamente, e

entre as células anormais e do sistema imunológico  $a_{i,j} I T$  com  $i = (1, 3)$  e  $j = (3, 1)$ , respectivamente.

O modelo também inclui termos de morte celular causadas pelo uso de agentes quimioterápicos que afetam todas as populações celulares, esses termos possuem a forma:  $a_{14}Tq$ ,  $a_{24}Nq$  e  $a_{34}Iq$ .

O sinal de negativo em todos os termos de acoplamento e especificados no sistema de Eqs. (2.1–2.4), representam a diminuição do número de células de cada população devida a competitividade intercelular onde cada tipo de célula age como predador dentro do sistema e nenhuma como presa, de forma que as interações levam a destruição das células interagentes. A intensidade da interação é representada pelas constantes  $a_{ij}$  que são diferentes em cada população específica e cujo valor está associado ao quão destrutivo é a interação.

Células cancerígenas tem um comportamento muito mais agressivo que as células saudáveis, sendo portanto o termo de interação entre células saudáveis e do tumor com o coeficiente de maior valor, seguido dos coeficientes de interação entre células tumorais e do sistema imunológico que por serem células especializadas em promover ataques, sofrem e executam ações de forma tão efetiva, que seus coeficientes tem aproximadamente os mesmos valores (observar na Tab. 2).

Os termos que descrevem o decrescimento de uma população estão relacionados à morte natural das células, fenômeno conhecido na biologia como apoptose, tendo a forma  $D_I = -d_3 I$ . Em nosso modelo apenas o sistema imunológico possui esse termo devido a forma como acontece o seu crescimento, que está intrinsecamente relacionada ao surgimento de células tumorais seguindo o modelo de Michaelis-Menten descrito na seção (2.3.1.2). Para as células saudáveis e tumorais o termo de crescimento logístico leva em conta a saturação da proliferação celular, dependendo da quantidade de nutrientes e diversos outros fatores, sendo portanto um modelo que considera a apoptose nessas populações.

### 2.3.3 Termo de infusão e difusão de quimioterápicos

Quimioterapia é um dos tipos de tratamentos mais utilizados em oncologia, podendo ser combinada a outros tratamentos a depender em geral do tamanho do tumor, localização e do estado de saúde do paciente. O tratamento quimioterápico consiste na injeção de uma ou mais das chamadas drogas anti-câncer, os agentes quimioterápicos, em um regime pré-estabelecido por protocolos e recomendações médicas, na tentativa de curar um paciente ou mesmo de amenizar os sintomas e prolongar a sobrevida, sendo nesse último caso considerada paliativa.

O estudo e desenvolvimento da quimioterapia teve início no começo do século 20 e ganhando significativo avanço durante a Segunda Guerra Mundial a partir da descoberta acidental do gás mostarda, em que pessoas expostas a este gás tiveram uma diminuição na

contagem de leucócitos do sangue de onde deduziu-se posteriormente um efeito semelhante em células de câncer [39].

De maneira geral agentes quimioterápicos inibem o processo de divisão celular agindo principalmente em células que se dividem mais rapidamente que as demais sendo o caso das células anormais [40]. Um agente quimioterápico ideal seria aquele que afeta apenas células anormais, sem prejudicar o desenvolvimento das demais células do organismo. Infelizmente nenhuma droga quimioterápica conhecida atualmente é capaz de satisfazer esse critério apresentando diversos efeitos colaterais a depender do tipo de droga utilizada.

O efeito mais comum de apoptose celular causado pelo uso desses medicamentos estão relacionados a células que tem naturalmente um ciclo de divisão mais rápida, como as do sangue, do cabelo, do estômago e intestino e mesmo as células do sistema imunológico são afetadas sendo também conhecido como mielossupressão ou imunossupressão [41].

Umas das principais causas de falha em tratamentos que envolvem uso de agentes quimioterápicos é a chamada quimiorresistência, podendo acontecer de diferentes formas dependendo do tipo de tumor e podendo envolver também fatores genéticos. A chamada resistência primária acontece em alguns tumores como o melanoma maligno, câncer de células renais e câncer cerebral, sendo caracterizada pela ausência de resposta na primeira exposição aos agentes.

Existe também a resistência adquirida que se desenvolve em diferentes tipos de tumores sensíveis a fármacos sendo específica a um determinado tipo de fármaco baseada em uma mudança genética que ocorre durante a duplicação do *DNA* com o aumento de um ou mais genes específicos que permitem que o tumor reestabeleça sua capacidade proliferativa apesar dos agentes quimioterápicos. Pode haver casos também de resistência a múltiplos fármacos estando geralmente associada ao gene de resistência múltipla (MDR1) e a P-glicoproteína (P-gp) cuja função é limitar o acesso de drogas ao cérebro, interferir na absorção intestinal quando administrada por via oral e de maneira mais abrangente na absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos no organismo, influenciando assim na farmacocinética e dinâmica dos mesmos. A *P-gp* está presentes em diversas células normais, como as células epiteliais do rim, intestino grosso e glândula adrenal, bem como em uma variedade de tumores [41–45].

No modelo apresentado nesta dissertação a infusão do agente quimioterápico é representado pela função  $\phi = \phi(t)$ , que é a concentração da dose injetada do agente quimioterápico, cuja forma é determinada de acordo com os protocolos pré-estabelecidos podendo acontecer de forma contínua ou pulsada. O presente trabalho é baseado em aplicações pulsadas em ciclos de  $t_c$  dias. Iremos assumir também que a absorção da droga é instantânea e que após absorvida é difundida sendo metabolizada ou excretada pelo organismo e cuja concentração diminui exponencialmente com uma taxa  $d_4$ , calculada a partir de  $d_4 = \log 2/t_{1/2}$ , onde  $t_{1/2}$  representa o intervalo de tempo no qual a concentração da droga decai pela metade da inicial, ou seja, a meia vida biológica do agente quimioterápico. Cada agente quimioterápico

possui um tempo característico de meia vida e portanto ao variar esse parâmetro estamos modificando o tipo de agente utilizado.

A dose do quimioterápico é injetada no primeiro dia de cada ciclo, onde cada ciclo corresponde ao conjunto de dias entre sucessivas aplicações do quimioterápico, quando fazemos  $\phi = \phi_m$ , onde  $\phi_m$  representa a dose máxima aplicada, permanecendo os demais dias do ciclo sem que haja injeção da droga novamente, isto é, com  $\phi = 0$ , de modo que para alterar o intervalo entre as aplicações precisa-se basicamente aumentar ou diminuir o intervalo de dias em que não ocorre a aplicação da droga. Esse intervalo de dias que a droga não é injetada chamamos de  $\tau$ . Desse modo podemos definir a função  $\phi$  da seguinte forma

$$\phi(t) = \begin{cases} \phi_m, & \text{(durante 1 dia) ou} \\ 0, & \text{(durante } \tau \text{ dias).} \end{cases} \quad (2.19)$$

Os ciclos de aplicação são repetidos continuamente até que o tumor seja extinto ou que exceda o tempo máximo de tratamento. Um gráfico com o perfil da curva de aplicação e difusão da droga quimioterápica no organismo é vista na Fig. 4.

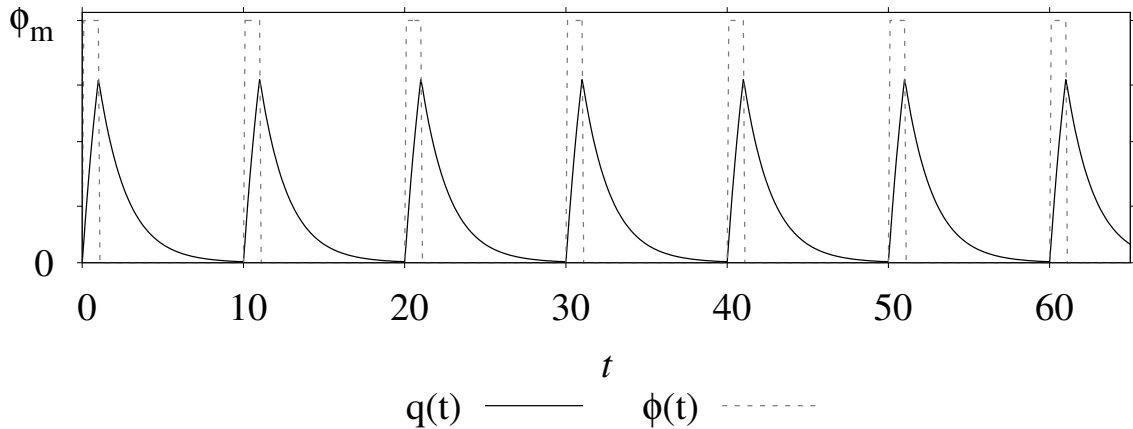


Figura 4 – Aplicação pulsada de quimioterápico no organismo. Em vermelho (tracejado) temos a dose aplicada ( $\phi = \phi(t)$ ) e em preto (linha cheia) a dinâmica de interação da droga com o organismo, de onde percebemos um aumento quase que instantâneo e um posterior decaimento da concentração, sendo repetido em ciclos de 10 dias.

Nosso principal objetivo nesse trabalho é otimizar o processo e aplicação de agentes quimioterápicos, e portanto dedicamos grande parte de nossos esforços em variar e testar diferentes tipos de droga e distintos protocolos médicos, aqui representados basicamente pela meia vida biológica  $t_{1/2}$  e pelo intervalo entre aplicações sucessivas de quimioterápico  $\tau$ . No cap. 3 tratamos com mais detalhes dos valores utilizados de parâmetros e protocolos.

## 2.4 Normalização do modelo

O sistema de Eqs. (2.1-2.4) não está normalizado, de modo que os parâmetros do sistema, cujos valores estão descritos no capítulo 3, foram baseados em resultados experimentais *in vitro* e *in vivo* podendo variar bastante de caso para caso. Para tornar o modelo mais geral, permitindo que estudemos apenas o comportamento das soluções é necessário normalizar o sistema, de modo que não precisamos nos preocupar com as unidades de medida e com isso também diminuimos custos computacionais desnecessários devido a ordem de magnitude dos parâmetros. Existem muitas formas de fazer essa normalização e a que nós usamos nesse trabalho foi a de tornar as populações celulares relativas ao seu máximo, com esse tipo de normalização podemos atribuir valores para as populações celulares como uma proporção do valor máximo de cada respectivo tipo de célula. Para isso faremos as seguintes mudanças de variáveis:

$$x = \frac{T}{k_1}, \quad y = \frac{N}{k_2}, \quad z = \frac{I}{k_3}$$

Para exemplificar, se utilizamos agora  $x=0,2$ , significa que a população de células tumorais está em 20% do seu valor máximo possível e de maneira análoga para as demais populações celulares.

Outro passo importante da nossa normalização é que alteramos a escala de tempo fazendo a seguinte mudança de variável

$$t = \tilde{t} \tilde{r}_1$$

para isso todas as equações do sistema ficam divididas pela taxa de proliferação do tumor  $r_1$  generalizando ainda mais as equações, já que agora não precisamos especificar uma taxa crescimento para o tumor, mas sim estipular taxas relativas de crescimento. Partindo dessas definições e fazendo algumas manipulações algébricas simples no sistema de Eqs. (2.1-2.4), obtemos o seguinte conjunto normalizado de parâmetros para o sistema

$$\begin{aligned} r_2 &= \frac{\tilde{r}_2}{\tilde{r}_1}, \quad r_3 = \frac{\tilde{r}_3}{\tilde{r}_1}, \quad a_{12} = \frac{\tilde{a}_{12} \tilde{k}_2}{\tilde{r}_1}, \quad a_{13} = \frac{\tilde{a}_{13} \tilde{k}_3}{\tilde{r}_1}, \quad a_{21} = \frac{\tilde{a}_{21} \tilde{k}_1}{\tilde{r}_1} \\ a_{31} &= \frac{\tilde{a}_{31} \tilde{k}_1}{\tilde{r}_1}, \quad a_{14} = \frac{\tilde{a}_{14}}{\tilde{r}_1}, \quad a_{34} = \frac{\tilde{a}_{34}}{\tilde{r}_1}, \quad d_3 = \frac{\tilde{d}_3}{\tilde{r}_1}, \quad k_3 = \frac{\tilde{k}_3}{\tilde{k}_1} \\ a_{24} &= \frac{\tilde{a}_{24}}{\tilde{r}_1}, \quad s = \frac{\tilde{s}}{\tilde{k}_3 \tilde{r}_1}, \quad \phi = \frac{\tilde{\phi}}{\tilde{r}_1}, \quad d_4 = \frac{\tilde{d}_4}{\tilde{r}_1} \end{aligned} \quad (2.20)$$

e com isso o novo sistema normalizado que estudaremos neste trabalho está representado nas Eqs.(2.21-2.24)

$$\dot{x} = x(1 - x) - a_{12}xy - a_{13}xz - a_{14}xq \quad (2.21)$$

$$\dot{y} = r_2y(1 - y) - a_{21}yx - a_{24}yq \quad (2.22)$$

$$\dot{z} = s + r_3 \frac{zx}{x + k_3} - a_{31}zx - d_3z - a_{34}zq \quad (2.23)$$

$$\dot{q} = \phi - d_4q \quad (2.24)$$



É importante notar que células anormais se proliferam em uma taxa maior que as células saudáveis [46], entretanto a proporção de células saudáveis é muito maior que a de células tumorais tornando possível valores maior que 1 para  $r_2$  e de maneira análoga para  $r_3$ .

### 3 Definição de parâmetros

Neste capítulo analisaremos o conjunto de valores utilizados para os parâmetros do sistema descrito nas Eqs. (2.1-2.4) e (2.21-2.24). O modelo referido nesta dissertação considera os mesmos valores apresentados na referência [24]. Para os termos de interação da droga com o organismo nos baseamos na referência [47] e os termos que representam a aplicação e difusão da droga no organismo foram variados em uma tentativa de otimização desse processo. Na Tab.1 temos um resumo destes valores antes da normalização.

Esse conjunto de valores pode variar bastante de um caso para outro, a depender do organismo específico ou do estágio do tumor e também do estado clínico do paciente, entretanto nossas análises são gerais o suficiente para que possam ser aplicadas de forma geral. Nosso objetivo principal é responder a pergunta: dado um conjunto particular de parâmetros, o que nossas análises podem revelar sobre o comportamento do sistema?

Um processo geral para obtenção dos valores de parâmetros é utilizar dados experimentais, obtidos *in vivo* ou *in vitro*, em ratos e/ou em humanos, a partir dos quais é feita uma interpolação para ajuste de uma curva que descreva o crescimento das populações celulares, por exemplo de onde obtemos valores experimentais para os parâmetros associados. Nos trabalhos como de Pillis e colaboradores [48] os valores dos parâmetros são obtidos a partir dos estudos experimentais feitos em ratos Diefenbach e colaboradores [27] e ensaios clínicos em humanos feitos por Dudle e colaboradores [28], em ambos os artigos são estudados tratamentos imunoterápicos em melanomas, verificando-se uma diminuição no volume do tumor metastático no pulmão ou outros órgãos.

Outro trabalho bastante importante, usado como referência base para vários outros estudos nessa área é o de Kuznetsov e colaboradores [18] que utiliza resultados experimentais da dinâmica de crescimento de um linfoma  $BCL_1$  no baço de ratos realizados por Siu e colaboradores [49] e Uhr e colaboradores [50].

Outra forma de estipular ou verificar critérios sobre intervalos de valores para um determinado conjunto de parâmetros é através da análise da dinâmica não linear do sistema, utilizando ferramentas como a linearização do modelo, estabelecendo pontos de equilíbrio e inspecionando sua estabilidade ou através de um estudo do espaço de parâmetros, realizando medidas que podem ir desde o cálculo do expoente de Lyapunov por meio do qual quantificamos a sensibilidade do sistema a variações nas condições iniciais, ou mesmo inspecionar o estado assintótico do sistema para uma dada combinação de parâmetros. Abordagens como essa pode ser vista no trabalho de Itik e Banks [26].

Nesse trabalho nos dedicamos ao estudo dos parâmetros associados ao tratamento quimioterápico ou imunoterápico através de simulações numéricas que permitem estimar valores para o expoente de Lyapunov e classificar as diferentes dinâmicas que o sistema

Descrição	Parâmetro	Valor	Ref.
Capacidade de suporte	$k_1$ das CTs	$2,0 \times 10^9 \text{ cel}^{-1}$	[18]
	$k_2$ das CNs	$1,0 \times 10^{13} \text{ cel}^{-1}$	
Coeficientes de competição	$a_{12}$ entre CTS e CNs	$9,0 \times 10^{-15} \text{ dia}^{-1} \text{ cel}^{-1}$	[18]
	$a_{13}$ entre CTS e CIs	$1,1 \times 10^{-7} \text{ dia}^{-1} \text{ cel}^{-1}$	[18]
	$a_{21}$ entre CNs e CTs	$4,3 \times 10^{-10} \text{ dia}^{-1} \text{ cel}^{-1}$	[18]
	$a_{31}$ entre CIs e CTs	$3,4 \times 10^{-10} \text{ dia}^{-1} \text{ cel}^{-1}$	[18]
Taxa de decaimento devido a aplicação do quimioterápico	$a_{14}$ de CTs	$0,126 \text{ dia}^{-1} \text{ dose}^{-1}$	
	$a_{24}$ de CNs	$0,018 \text{ dia}^{-1} \text{ dose}^{-1}$	[29]
	$a_{34}$ de CIs	$0,036 \text{ dia}^{-1} \text{ dose}^{-1}$	[29]
Taxa de proliferação	$r_1$ das CTs	$0,18 \text{ dia}^{-1}$	[18]
	$r_2$ das CNs	$0,216 \text{ dia}^{-1}$	
Taxa de resposta do sistema imunológico	$r_3$	$0,1245 \text{ dia}^{-1}$	[18]
Taxa de decaimento das CIs	$d_3$	$0,0412 \text{ dia}^{-1}$	[18]
	$k_3$	$2,019 \times 10^7 \text{ cel}^{-1}$	[18]
Termo fonte do sistema imunológico	$s$	$1,3 \times 10^4 \text{ cel dia}^{-1}$	[18]
Taxas do agente quimioterápico	$\phi$ dose de infusão	$0,0 - 50,0 \text{ dose dia}^{-1}$	
	$d_4$ decaimento da droga no organismo	$0,1 - 2,0 \text{ dia}^{-1}$	

Tabela 1 – Tabela com os valores numéricos dos parâmetros não normalizados do conjunto de Eqs. 2.1-2.4.

pode assumir em cada caso, nos restringindo ao estudo dos estados assintóticos no espaço de parâmetro.

Dos valores descritos na Tab. 1,  $(r_1, r_3, d_3, k_3, s, a_{31}, a_{13} \text{ e } k_1)$ , são exatamente os mesmos descritos por Kuznetsov e colaboradores [18], obtidos experimentalmente. Os demais parâmetros foram obtidos através das Eq. (2.20) e com os parâmetros descritos em [24] e para os parâmetros  $a_{14}$ ,  $a_{24}$  e  $a_{34}$  conforme descrito por [29], estando também descritos na Tab. 2.

Ao variarmos qualquer um dos valores destes parâmetros estamos modificando as características biológicas do sistema. Uma análise completa dos espaço de parâmetros pode ser encontrada em [25]. Construiremos na sequência uma interpretação do significado dos parâmetros associados descrevendo suas funcionalidades e para isso vamos separar em tipos, segundo os agrupamentos da Tab. 1.

- coeficientes de competição: representam a intensidade da supressão de uma dada população em relação a outra, aparecendo sempre aos pares. Os parâmetros  $a_{12}$  e  $a_{21}$  relacionam as populações de células normais e anormais, onde o termo  $a_{21}$  em geral possui valores maiores que  $a_{12}$ , pois representam o ataque de células anormais que geralmente é bastante agressivo. Na Tab. 2 vemos que os valores destes dois parâmetros utilizados por [24] são os mais diferentes em magnitude e portanto o tumor assim representado é o mais invasivo. Os parâmetros  $a_{13}$  e  $a_{31}$  representam a interação entre células anormais e do sistema imunológico. Nestes casos os valores destes parâmetros geralmente são muito parecidos uma vez que o ataque das células do sistema imunológico é quase tão efetivo quanto o de células anormais já que estas são especializadas em encontrar e eliminar células anormais do organismo.
- taxa de morte devido ao quimioterápico: quando agentes quimioterápicos são injetadas no organismo eles agem de forma a matar células anormais, porém nenhum agente conhecido hoje consegue agir apenas neste tipo de células, causando a morte também de células normais e do sistema imunológico. Os parâmetros  $a_{14}$ ,  $a_{24}$  e  $a_{34}$  representam essas taxas de morte celular causadas pelo agente quimioterápico em cada uma das populações respectivas. Podemos verificar na Tab. 2 que  $a_{14}$  possui o valor mais alto de todos, representando que o quimioterápico é mais efetivo em células anormais, os demais parâmetros  $a_{24}$  e  $a_{34}$  embora tenham valores menores são da mesma ordem de magnitude de  $a_{14}$  [51].
- taxa de proliferação e capacidade de suporte: estes parâmetros estão relacionados ao crescimento logístico das células normais e anormais. Os termos  $r_1$  e  $r_2$  representam as taxas de proliferação sendo que no modelo normalizado  $r_1$  passa a ser igual a 1 e o termo  $r_2$  passa a ser relativo a  $r_1$  devida a relação  $r_1/r_2$ , veja na Eq. (2.20) de onde podemos ter noção do quão rápida é a proliferação de uma população em relação a

outra, sendo que se a razão é maior que 1 as células normais tem uma taxa maior que as células anormais, como é o caso que estamos estudando. Inicialmente parece contraditório que a taxa  $r_1$  seja menor que  $r_2$ , mas em uma análise mais minuciosa é possível obter a justificativa, se levarmos em conta o que sabemos sobre crescimento logístico e capacidade de suporte. Quando falamos em células normais estamos nos referindo a maior população de células do sistema correspondendo a quase 1 trilhão, que é o total de células em um organismo saudável de um adulto e representado pelo parâmetro  $k_2$ . A quantidade de células anormais varia de acordo com o estágio do tumor, mas não é difícil perceber que apenas uma pequena quantidade desses células é suficiente para causar a morte e de fato consideramos uma capacidade de suporte  $k_1$  de apenas 0,02% do total de células saudáveis, vide Tab. 1. Tendo em mente essa discrepância entre a quantidade de células em cada uma das populações voltamos nossa atenção à curva logística, que nos oferece a chave do entendimento do assunto. A curva logística cresce de forma exponencial para pequenas populações e percebemos na prática um aumento significativo da quantidade de indivíduos dessa população em um curto intervalo de tempo. Por outro lado, para uma população muito numerosa e próximo da sua capacidade de suporte, esse crescimento ocorre de maneira muito mais lenta, uma vez que o ambiente está quase saturado. Portanto  $r_1$  sendo menor que  $r_2$  não implica que as células anormais se proliferam de maneira mais lenta, sendo justamente o contrário.

- taxa de resposta do sistema imunológico: representada pelo parâmetro  $r_3$  indica a velocidade máxima na qual células do sistema imunológico são produzidas/estimuladas.
- taxa de decaimento do sistema imunológico: indicada por  $d_3$  representa a morte natural de células do sistema imunológico.
- concentração de resposta média: é o parâmetro  $k_3$  que representa a concentração de células do sistema imunológico atuando no sistema de tal maneira que a velocidade de produção/estímulo dessas células é metade da máxima possível.
- termo de fonte do sistema imunológico: representada pelo parâmetro  $s$  e está relacionado à memória do sistema imunológico, sendo que um valor maior de  $s$  está relacionada à uma resposta imune mais eficaz e rápida, e do contrário, para valores menores de  $s$  o sistema responde de maneira mais lenta e menos eficiente. Possuir um sistema imunológico mais eficaz pode ocorrer de forma natural ou mesmo com a ajuda de imunoterápicos. Em muitos casos de pacientes com câncer, fazendo ou não tratamento quimioterápico, o sistema imunológico fica bastante debilitado de forma que o corpo sozinho não é capaz de se reestabelecer. Pacientes com Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) já possuem um sistema imunológico debi-

Parâmetro	López e colaboradores [24]	Pillis [29]	Itik; Banks [26]	Nosso trabalho
$a_{12}$	0,5	1,0	1,0	0,5
$a_{21}$	4,8	1,0	2,5	4,8
$a_{13}$	1,2	0,5	2,5	1,2
$a_{31}$	1,1	1,0	0,2	1,1
$a_{14}$	—	—	—	0,7
$a_{24}$	—	—	—	0,1
$a_{34}$	—	—	—	0,2
$r_2$	1,2	1,0	0,6	1,2
$r_3$	1,291	0,01	4,5	1,291
$d_3$	0,1	0,2	0,5	0,1
$k_3$	0,3	0,3	1,0	0,3

Tabela 2 – Valores dos parâmetros normalizados utilizados em diferentes estudos.

litado podendo desenvolver alguns tipos mais agressivos de câncer, tratamentos imunoterápicos são muito importantes também nestes casos.

- termos do agente quimioterápico: estes parâmetros definem a forma e como o tratamento quimioterápico vai acontecer. O parâmetro  $\phi$  determina a dose injetada e o intervalo entre aplicações sucessivas. Após a dose inicial injetada a droga difunde no organismo rapidamente sendo metabolizada ou excretada sendo que sua concentração decai exponencialmente em uma taxa representada pelo parâmetro  $d_4$ .

## 4 Resultados analíticos: pontos de equilíbrio e respectiva análise da estabilidade

Apresentaremos a seguir alguns resultados analíticos baseados na análise linear do sistema, mostrando alguns pontos de equilíbrio e algumas estabilidades para estes pontos. Utilizamos os valores de parâmetros conforme descrito no capítulo 3 e organizados na Tab. 2.

Os resultados analíticos em alguns casos tornaram-se bastante complexos, e portanto foram divididos conforme a complexidade do sistema: na seção 4.1 temos o caso mais simples onde não levamos em conta a aplicação de quimioterápicos e nem o termo de fonte do sistema imunológico, nesse caso o sistema é equivalente ao estudado na referência [24] sendo um sistema tridimensional de equações, e de onde obtemos todos os pontos fixos do sistema e analisamos a respectivas estabilidades de todos; Na seção 4.2 consideraremos a uso de agentes quimioterápicos, mas continuamos sem levar em conta o termo de fonte do sistema imunológico. Os resultados obtidos são válidos apenas nos casos em que temos aplicação contínua do quimioterápico. Mostramos todos os pontos de equilíbrio e estudamos a estabilidade de apenas um deles que corresponde à remissão completa do tumor no qual a população de células anormais e do sistema imunológico são extintas restando apenas as células saudáveis; E por último na seção 4.3 o sistema é estudado na sua forma completa, com o termo de fonte do sistema imunológico e a aplicação de quimioterápico e nesse caso estudamos apenas o ponto de equilíbrio que corresponde a cura (remissão completa do tumor).

### 4.1 Análise linear do modelo sem considerar intervenção quimioterápica e sem termo de fonte do sistema imunológico

Para uma melhor compreensão da dinâmica do sistema analisaremos primeiramente o caso onde não é considerado o uso de agentes quimioterápicos, isto é, mantendo  $q(t) = 0$  para todo  $t$  e sem o termo de fonte do sistema imunológico, isto é, com  $s = 0$ , de onde obtemos a partir das Eq. (2.21-2.24) o seguinte sistema,

$$\begin{aligned} \dot{x} &= x(1 - x) - a_{12}xy - a_{13}xz, \\ \dot{y} &= r_2y(1 - y) - a_{21}yx, \\ \dot{z} &= r_3 \frac{zx}{x + k_3} - a_{31}zx - d_3z, \end{aligned} \tag{4.1}$$

cuja matriz jacobiana associada é

$$J = \begin{pmatrix} 1 - 2x - a_{12}y - a_{13}z & -a_{12}x & -a_{13}x \\ -a_{21}y & r_2(1 - 2y) - a_{21}x & 0 \\ \frac{r_3k_3z}{(x + k_3)^2} - a_{31}z & 0 & \frac{r_3x}{x + k_3} - a_{31}x - d_3 \end{pmatrix}. \quad (4.2)$$

Note que o modelo sem o acréscimo de termos representando agentes quimioterápicos, ou seja, sem ação de drogas, vai de encontro com o modelo proposto por López e colaboradores em [24].

Para que consideremos o paciente “curado” devemos estar em uma bacia do equilíbrio estável livre de tumor, isto é,  $x = 0$ , ou também em um caso em que temos uma quantidade mínima de células tumorais e muitas células saudáveis.

#### 4.1.1 Linearização e determinação dos pontos de equilíbrio para o sistema sem intervenção quimioterápica e sem o termo de fonte do sistema imunológico

Assumindo que a dinâmica de um sistema é descrita por uma dada equação de evolução na forma

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = f(\vec{x}), \quad (4.3)$$

aonde  $\vec{x}$  é um vetor  $n$ -dimensional. Se  $\vec{x}_0$  é um ponto de equilíbrio, ou também chamado de ponto estacionário ou ponto fixo, temos a condição que  $f(x_0) = 0$ . Os pontos  $x_0$  são obtido por meio da solução da equação  $f(x) = 0$  ou no nosso caso, por meio da resolução do sistema de Eqs. (4.4)

$$\begin{aligned} 0 &= x((1 - x) - a_{12}y - a_{13}z), \\ 0 &= y(r_2(1 - y) - a_{21}x), \\ 0 &= z \left( \frac{r_3x}{x + k_3} - a_{31}x - d_3 \right). \end{aligned} \quad (4.4)$$

Podemos ter basicamente três conjuntos de superfícies de equilíbrio para o sistema (4.1), descritas a seguir:

- Para células tumorais

$$\dot{x} = 0 \implies \begin{cases} x = 0, & \text{(solução no plano y-z) ou} \\ x = 1 - a_{12}y - a_{13}z, & \text{(plano } \Pi_1) \end{cases} \quad (4.5)$$



- Para células saudáveis

$$\dot{y} = 0 \implies \begin{cases} y = 0, & (\text{solução no plano } x\text{-}z) \text{ ou} \\ y = 1 - x \left( \frac{a_{21}}{r_2} \right), & (\text{plano } \Pi_2) \end{cases} \quad (4.6)$$

- Para células do sistema imunológico

$$\dot{z} = 0 \implies a_{31}x^2 - (r_3 - k_3a_{13} - d_3)x + k_3d_3 = 0 \quad (4.7)$$

Usando os parâmetros definidos na seção (3), as soluções da Eq. (4.7) são

$$x = \begin{cases} 0,75 \\ 0,037 \end{cases} \quad (4.8)$$

A representação dos planos de equilíbrio *nullclines*, que são as regiões geométricas onde  $\dot{x} = 0$  e  $\dot{y} = 0$ , usando o mesmo conjunto de parâmetros, pode ser vistos na Fig. 5

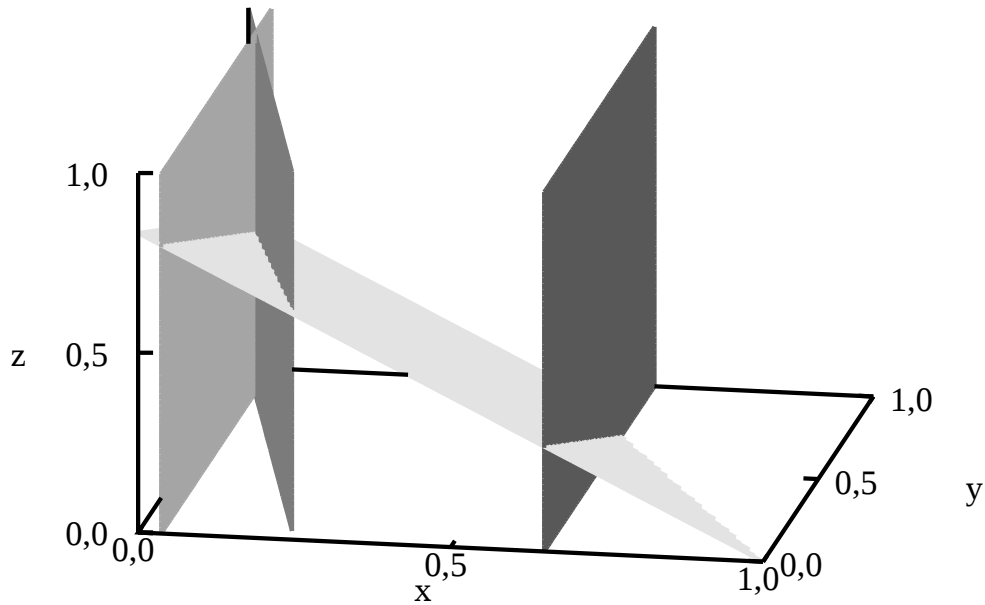


Figura 5 – Superfícies de equilíbrio do sistema. Aonde  $x$  representa a população de células anormais,  $y$  a população de células saudáveis e  $z$  a população de células do sistema imunológico.

Os possíveis pontos de equilíbrio são obtidos pela intersecção destes planos, no octante positivo  $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ , já que não tem sentido uma população negativa de qualquer tipo de célula, nessas condições obtivemos numericamente seis pontos fixos  $x_i^*$  a partir do conjunto de parâmetros definidos e da resolução do sistema de Eqs (4.4), que podem ser classificados da seguinte forma:

- Sem tumor ( $x = 0$ ): esse é o caso em que não existem células tumorais nem do sistema imunológico, mas existem células saudáveis. Esse ponto tem a seguinte forma:

$$x_1^* = (0; 1; 0)$$

que representa a condição ideal, no qual temos apenas células saudáveis.

- Morte ( $y = 0$ ): esse é o caso em que não existe células saudáveis no sistema, isto é, as células tumorais dominaram o sistema levando o paciente a morte, podendo estar também associado a metástase. Nesse caso temos os seguintes pontos:

Tipo 1:  $x_2^* = (1; 0; 0)$ , sendo que tanto as células saudáveis quanto as do sistema imunológico são nulas, sendo o pior cenário possível;

Tipo 2:  $x_3^* = (0,75; 0; 0,21)$  e  $x_4^* = (0,04; 0; 0,8)$ , em ambos os casos as células saudáveis foram completamente extintas enquanto que as células tumorais e do sistema imunológico sobreviveram.

- Coexistência: nesse caso tanto as células saudáveis quanto as tumorais são não nulas, e portanto o equilíbrio é dado por

$$x_5^* = (0,04; 0,85; 0,45)$$

- Extinção total de todas as células

$$x_6^* = (0; 0; 0)$$

Os dois estados de equilíbrio que nos interessam aqui são aqueles em que não existem células tumorais  $x = 0$  (sem tumor) e a coexistência.

#### 4.1.2 Estabilidade local dos pontos de equilíbrio do sistema sem intervenção quimioterápica

Nosso interesse agora é analisar cada ponto de equilíbrio, conforme definimos na seção (4.1.1), para então ponderarmos a possibilidade de convergência do sistema para algum dos pontos de interesse real, isto é, aqueles livre de tumor ou com uma quantidade muito pequena. Para simplificar a análise, vamos fazer uma divisão de acordo com os tipos de pontos de equilíbrio, seguindo a mesma divisão anteriormente estabelecida.

- Sem tumor ( $x = 0$ )

Para este caso a jacobiana associada é dada a partir da matriz (4.10) e usando o ponto  $x_1^*$

$$J = \begin{pmatrix} 1 - a_{12} & 0 & 0 \\ -a_{21} & -r_2 & 0 \\ 0 & 0 & -d_3 \end{pmatrix} \quad (4.9)$$

cujos autovalores associados são:

$$\lambda_1 = -d_3, \quad \lambda_2 = -r_2, \quad \lambda_3 = 1 - a_{12}$$

e como  $d_3$  e  $r_2$  possuem valores positivos, o ponto de equilíbrio livre de tumor é estável ao longo de  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  que são ambos negativos. Para garantir a estabilidade ao longo de  $\lambda_3$  precisamos nos assegurar que seja menor que zero, de onde teremos a condição,

$$1 - a_{12} < 0 \quad \implies \quad a_{12} > 1$$

como o parâmetro  $a_{12}$  representa o acoplamento entre células tumorais e células saudáveis ele representa o quão agressivo o tumor se manifesta, podendo ser portanto um parâmetro difícil de ser modificado em um caso clínico real. De acordo com os parâmetros que definimos,  $a_{12} = 0,5$  e portanto  $\lambda_3 > 0$  sendo uma direção instável e portanto o ponto  $x_1^*$  é um ponto de sela.

- Morte ( $y = 0$ )

Tipo 1:  $x_2^* = (1; 0; 0)$ , é um ponto de equilíbrio estável com todos os autovalores menor que zero.

Tipo 2:  $x_3^*$  é um ponto de sela, com duas direções estáveis e uma instável ao longo de  $z$  e  $x_4^*$  que é um ponto de sela espiral, com um autovalor positivo ao longo da direção  $x$  e os outros dois autovalores associados imaginários com parte real negativa e parte imaginária positiva a direção  $y$  e negativa para a direção  $z$ .

- Coexistência,  $x_5^*$ : é um ponto de sela espiral, com um autovalor negativo ao longo da direção  $x$  e os outros dois autovalores associados imaginários com parte real positiva e parte imaginária positiva a direção  $y$  e negativa para a direção  $z$ .
- Extinção de todas as células,  $x_6^*$ , é um ponto de sela com dois autovalores positivos ao longo das direções  $x$  e  $y$  e um negativo ao longo da direção  $z$ :  $\lambda_1 = 1,2$ ,  $\lambda_2 = 1$  e  $\lambda_3 = -0,1$

## 4.2 Análise linear dos sistema considerando o uso de droga quimioterápica e sem o termo de fonte do sistema imunológico

Neste caso usamos o sistema de Eq. (2.21-2.24), com  $s = 0$  e cuja matriz jacobiana associada é

$$J = \begin{bmatrix} 1-2x-a_{12}y-a_{13}z-a_{14}q & -a_{12}x & -a_{13}x & -a_{14}x \\ -a_{21}y & r_2(1-2y)-a_{21}x-a_{24}q & 0 & -a_{24}y \\ \frac{r_3k_3z}{(x+k_3)^2} - a_{31}z & 0 & \frac{r_3x}{x+k_3} - a_{31}x - d_3 - a_{34}q & -a_{34}z \\ 0 & 0 & 0 & -d_4 \end{bmatrix} \quad (4.10)$$

### 4.2.1 Linearização e determinação dos pontos de equilíbrio para o sistema com intervenção quimioterápica

As superfícies de equilíbrio são dadas pelo sistema de Eqs. (4.11) e os pontos fixos obtidos pela solução deste sistema

$$\begin{aligned} 0 &= x((1-x) - a_{12}y - a_{13}z - a_{14}q) \\ 0 &= y(r_2(1-y) - a_{21}x - a_{24}q) \\ 0 &= z \left( \frac{r_3x}{x+k_3} - a_{31}x - d_3 - a_{34}q \right) \\ 0 &= \phi - d_4q \end{aligned} \quad (4.11)$$

sendo que  $\phi$  é constante no tempo. A quarta equação se desacopla das demais e portanto o ponto fixo em  $q$  é

$$q^* = \frac{\phi}{d_4} \quad (4.12)$$

e para as demais equações temos basicamente três conjuntos de superfícies de equilíbrio, sendo elas:

- Para células tumorais

$$\dot{x} = 0 \implies \begin{cases} x = 0, & \text{(solução no plano y-z) ou} \\ x = 1 - a_{12}y - a_{13}z - a_{14}q^*, & \text{(plano } \Xi_1) \end{cases} \quad (4.13)$$

- Células saudáveis

$$\dot{y} = 0 \implies \begin{cases} y = 0, & \text{(solução no plano x-z) ou} \\ y = 1 - \left(\frac{a_{21}}{r_2}\right)x - \left(\frac{a_{24}}{r_2}\right)q^*, & \text{(plano } \Xi_2) \end{cases} \quad (4.14)$$

- Células do sistema imunológico

$$\dot{z} = 0 \implies a_{31}x^2 - (r_3 - k_3a_{13} - d_3 - a_{34}q^*)x + (k_3d_3 + a_{34}k_3q^*) = 0 \quad (4.15)$$

cujas soluções são

$$x = \frac{(r_3 - k_3a_{31} - d_3 - a_{34}q^*) \pm \sqrt{(r_3 - k_3a_{31} - d_3 - a_{34}q^*)^2 - 4(a_{31})(k_3d_3 + a_{34}k_3q^*)}}{2a_{31}}$$

escrevendo  $q^*$  em termos de  $\phi$  e  $d_4$  e substituindo os valores dos parâmetros, podemos escrever  $x$  como,

$$x = \frac{0,86 - 0,2 \left(\frac{\phi}{d_4}\right) \pm \sqrt{\left(0,86 - 0,2 \left(\frac{\phi}{d_4}\right)\right)^2 - 4(1,1) \left(0,03 + (0,06) \left(\frac{\phi}{d_4}\right)\right)}}{2,2} \quad (4.16)$$

como  $x$  é a população de células tumorais não deve ser imaginária nem negativa o que impõe restrições aos possíveis valores de  $\phi/d_4$ , sendo elas:

1. Seja  $\Delta$  o argumento da raiz, então  $\Delta \geq 0$ ;

$$\left(\frac{\phi}{d_4}\right)^2 - (15,20) \left(\frac{\phi}{d_4}\right) + 15,19 \geq 0 \quad (4.17)$$

e portanto as raízes da Eq. (4.17) são as seguintes

$$\left(\frac{\phi}{d_4}\right) = \begin{cases} 14,12 \\ 1,08 \end{cases} \quad (4.18)$$

e portanto, com o auxílio da Fig. 6 concluímos que  $\phi/d_4 \geq 14,12$  ou  $0 \leq \phi/d_4 \leq 1,08$ , levando em conta também que  $\phi/d_4$  é sempre positivo.

2.  $x \geq 0$ ;

Partindo das restrições impostas no item (1) podemos ter os seguintes casos

- $\sqrt{\Delta} \geq 0$ : partindo da Eq. (4.16) temos

$$\begin{aligned}
0,86 - (0,2) \left( \frac{\phi}{d_4} \right) + \sqrt{\Delta} &\geq 0 \\
\sqrt{\Delta} &\geq (0,2) \left( \frac{\phi}{d_4} \right) - 0,86 \\
\Delta &\geq \left( (0,2) \left( \frac{\phi}{d_4} \right) - 0,86 \right)^2 \\
\Delta &\geq 0,74 + (0,04) \left( \frac{\phi}{d_4} \right)^2 - (0,34) \left( \frac{\phi}{d_4} \right) \\
(0,96) \left( \frac{\phi}{d_4} \right)^2 - (15,16) \left( \frac{\phi}{d_4} \right) + (14,85) &\geq 0
\end{aligned} \tag{4.19}$$

cujas soluções são

$$\left( \frac{\phi}{d_4} \right) = \begin{cases} 14,76 \\ 1,03 \end{cases} \tag{4.20}$$

levando em conta as restrições do item (1), e de acordo com a Eq. (4.19), representadas na Fig. 6, concluímos que os valores de  $\phi/d_4$  que satisfazem ambas as condições, isto é,  $\sqrt{\Delta} \in \Re$  e  $x \geq 0$  são

$$\begin{cases} 0 \leq \phi/d_4 \leq 1,03 \\ \phi/d_4 \geq 14,76 \end{cases} \tag{4.21}$$

- $\sqrt{\Delta} \leq 0$ : partindo da Eq. (4.16) temos

$$\begin{aligned}
0,86 - (0,2) \left( \frac{\phi}{d_4} \right) - \sqrt{\Delta} &\geq 0 \\
(0,96) \left( \frac{\phi}{d_4} \right)^2 - (15,16) \left( \frac{\phi}{d_4} \right) + (14,85) &\leq 0
\end{aligned} \tag{4.22}$$

cujas raízes são as mesmas da Eq. (4.20), neste caso o intervalo de valores dos parâmetros que satisfazem a condição de  $x \geq 0$  é:  $1,03 \leq \phi/d_4 \leq 14,76$ , isto é, a parte negativa da parábola, veja a Fig. 6. Levando em conta a restrição do item (1) concluímos que

$$\begin{cases} 14,12 \leq \phi/d_4 \leq 14,76 \\ 1,03 \leq \phi/d_4 \leq 1,08 \end{cases} \tag{4.23}$$

Toda a análise feita anteriormente tinha por objetivo determinar os possíveis valores

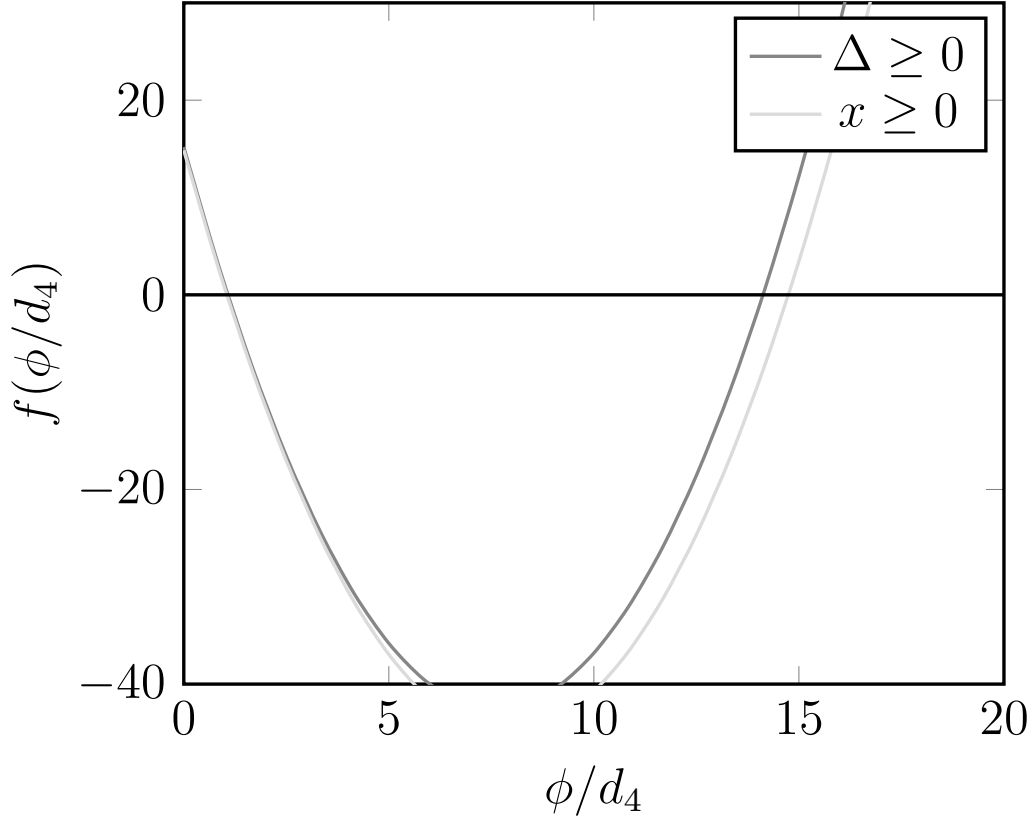


Figura 6 – Representação gráfica dos possíveis valores para  $\phi/d_4$ . A condição  $\Delta \geq 0$ , garante que a solução em  $x$ , que representa a concentração de células tumorais, seja real e a condição  $x \geq 0$  se faz necessária já que valores negativos de  $x$  não tem significado real.

de  $\phi/d_4$ , associados a condição de equilíbrio do sistema imunológico que resulta em uma equação quadrática em  $x$  e que tornam seus possíveis valores de interesse real.

Os tipos possíveis de equilíbrio são obtidos pela intersecção destes planos, no octante positivo  $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ , já que não tem sentido uma população negativa de qualquer tipo de célula. Numericamente, obtivemos oito pontos fixos  $x_i^*$  a partir do conjunto de parâmetros definidos, e em função ainda de  $\phi/d_4$  e da resolução do sistema (4.11), que podem ser classificados da seguinte forma:

- Sem tumor ( $x = 0$ ): esse é o caso em que não existe células tumorais nem do sistema imunológico, mas existem células saudáveis. Esse ponto tem a seguinte forma:

$$x_1^* = \left( 0; 1 - \frac{a_{24}\phi}{r_2 d_4}; 0; \frac{\phi}{d_4} \right)$$

cujos valores numéricos, com base nos conjuntos de parâmetros definido é:

$$x_1^* = \left( 0; 1 - 0.083 \frac{\phi}{d_4}; 0; \frac{\phi}{d_4} \right)$$

que representa a condição ideal, no qual temos apenas células saudáveis.

- Morte ( $y = 0$ ): esse é o caso em que não existe células saudáveis no sistema, isto é, as células tumorais dominaram o sistema levando o paciente a morte, também chamado de metástase. Nesse caso temos os seguintes pontos:

Tipo 1:  $x_2^* = (1; 0; 0)$ , sendo que tanto as células saudáveis quanto as do sistema imunológico são nulas, sendo o pior cenário possível;

Tipo 2:  $x_3^* = (0,75; 0; 0,21)$  e  $x_4^* = (0,04; 0; 0,8)$ , em ambos os casos as células saudáveis foram completamente extintas enquanto que as células tumorais e do sistema imunológico sobreviveram.

$$\begin{aligned} x_2^* &= \left( \frac{(4.5 \times 10^{-4}) (\zeta_2 - \zeta_1)}{d_4}; 0; \frac{(3.8 \times 10^{-4}) (\zeta_1 + \zeta_3)}{d_4}; \frac{\phi}{d_4} \right) \\ x_3^* &= \left( \frac{(4.5 \times 10^{-4}) (\zeta_2 + \zeta_1)}{d_4}; 0; \frac{(3.8 \times 10^{-4}) (\zeta_1 + \zeta_3)}{d_4}; \frac{\phi}{d_4} \right) \\ x_4^* &= \left( 1 - \frac{0.7\phi}{d_4}; 0; 0; \frac{\phi}{d_4} \right) \end{aligned}$$

sendo

$$\zeta_1 = \sqrt{(6.1 \times 10^5)(d_4^2 - d_4\phi) + (4 \times 10^4)\phi^2} \quad (4.24)$$

$$\zeta_2 = 861d_4 - 200\phi \quad (4.25)$$

$$\zeta_3 = 1339d_4 - 1340\phi \quad (4.26)$$

$$(4.27)$$

- Coexistência: nesse caso tanto as células saudáveis quanto as tumorais são não nulas, e portanto o equilíbrio é dado por

$$\begin{aligned} x_5^* &= \left( \frac{0.7\phi}{d_4} - 0.5; 3 - \frac{2.7\phi}{d_4}; 0; \frac{\phi}{d_4} \right) \\ x_6^* &= \left( \frac{(4.5 \times 10^{-4}) (\zeta_1 + 861d_4 - 200\phi)}{d_4}; \frac{(3.0 \times 10^{-4}) (925\phi - 6\zeta_1 - 1866d_4)}{d_4}; \right. \\ &\quad \left. \frac{(1.3 \times 10^{-4}) (3\zeta_1 + 5883d_4 - 4945\phi)}{d_4}; \frac{\phi}{d_4} \right) \\ x_7^* &= \left( \frac{(4.5 \times 10^{-4}) (-\zeta_1 + 861d_4 - 200\phi)}{d_4}; \frac{(3.0 \times 10^{-4}) (6\zeta_1 - 1866d_4 + 925\phi)}{d_4}; \right. \\ &\quad \left. \frac{(1.3 \times 10^{-4}) (5883d_4 - 3\zeta_1 - 4945\phi)}{d_4}; \frac{\phi}{d_4} \right) \end{aligned} \quad (4.28)$$

- Extinção total de todas as células



$$x_8^* = \left( 0; 0; 0; \frac{\phi}{d_4} \right)$$

Os dois estados de equilíbrio que nos interessam aqui são aqueles em que não existem células tumorais  $x = 0$  (sem tumor) e a coexistência.

#### 4.2.2 Estabilidade local dos pontos de equilíbrio do sistema com intervenção quimioterápica

Nosso interesse agora é analisar cada ponto de equilíbrio, conforme definimos na seção anterior (4.1.1), para então ponderarmos a possibilidade de convergência do sistema para algum dos pontos de interesse real, isto é, aqueles livre de tumor ou com uma quantidade muito pequena. Para simplificar a análise, faremos uma divisão de acordo com os tipos de pontos de equilíbrio, seguindo a mesma divisão anteriormente estabelecida.

- Sem tumor ( $x = 0$ )

Para este caso a jacobiana associada é dada a partir da matriz (4.10) e usando o ponto  $x_1^*$

$$J = \begin{pmatrix} 1 - a_{12} y_1^* - a_{14} q^* & 0 & 0 & 0 \\ -a_{21} y_1^* & r_2(1 - 2 y_1^*) - a_{24} q^* & 0 & -a_{24} y_1^* \\ 0 & 0 & -d_3 - a_{34} q^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -d_4 \end{pmatrix} \quad (4.29)$$

cujos autovalores associados são:

$$\lambda_1 = -d_4, \quad \lambda_2 = -d_3 - a_{34} q^*, \quad \lambda_3 = 1 - a_{12} + q^* \left( \frac{a_{12}a_{24} - a_{14}r_2}{r_2} \right), \quad \lambda_4 = a_{24} q^* - r_2$$

e como  $d_3$ ,  $d_4$ ,  $a_{34}$  e  $q^*$  possuem valores positivos, o ponto de equilíbrio livre de tumor é sempre estável ao longo de  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  que são ambos negativos. Para garantir a estabilidade ao longo de  $\lambda_3$  e  $\lambda_4$  precisamos nos assegurar que eles sejam menor que zero, de onde teremos a condição,

$$\begin{aligned} 1 - a_{12} + q^* \left( \frac{a_{12}a_{24} - a_{14}r_2}{r_2} \right) < 0 & \implies q^* > \frac{(a_{12} - 1) r_2}{a_{12}a_{24} - a_{14}r_2} \\ a_{24} q^* - r_2 < 0 & \implies q^* < \frac{r_2}{a_{24}} \end{aligned}$$

cujo valor numérico, calculando de acordo com os parâmetros definidos no capítulo 3,

$$q^* > 0,76$$

$$q^* < 12,00$$

### 4.3 Análise linear do modelo considerando o uso de drogas quimioterápica e o termo de fonte do sistema imunológico

Neste caso usamos o sistema conforme descrito nas Eq. (2.21-2.24). A resolução deste conjunto de equações pode se tornar uma tarefa exaustiva se feita de maneira geral, seremos objetivos neste trabalho concentrando nossa atenção apenas em um caso de interesse real que teoricamente representa a remissão do tumor, onde não existem células anormais ( $x = 0$ ) tendo o total de células saudáveis ( $y = 1$ ), e neste caso temos o seguinte ponto fixo

$$p^* = (0, 1, z^*, c^*)$$

onde  $c^* = \phi/d_4$  e  $z^* = s/(d_3 + a_{34} * c^*)$ . Os autovalores associados são  $\lambda_1 = -r_2 - a_{24}c^*$ ,  $\lambda_2 = -d_3 - a_{34}c^*$ ,  $\lambda_3 = -d_4$  sendo todos estáveis uma vez que todos os nossos parâmetros possuem valores positivos. Para determinarmos o último autovalor associado, separaremos em dois caso; 1) com  $s = 0$ : esse é o caso mais simples onde o autovalor é  $\lambda_4 = 1 - a_{12} - a_{14}c^*$ , e como o critério de estabilidade é definido como sendo  $\lambda_4 < 0$ , de onde obtemos a seguinte condição  $c^* > (1 - a_{12})/a_{14} > 0,71$ ; 2) com  $s \neq 0$ :  $\lambda_4 = 1 - a_{12} - a_{13}z^* - a_{14}c^*$ , e as condição de estabilidade são definidas pela seguinte equação quadrática cujas raízes devem ser reais e positivas para que possam ser aplicáveis, isto é,  $(0,07)(c^*)^2 + (0,02)c^* - 0,05 + (1,2)s$ , de onde concluímos que  $0 < s < 0,041$  e  $0 < c^* < 0,70$ .

## 5 Resultados numéricos

Por meio da análise linear do problema conseguimos obter algumas informações sobre a dinâmica do sistema. Geralmente uma análise não linear do modelo precisa ser feita em conjunto para que possamos obter informações sobre todos os estados assintóticos do sistema incluindo efeitos da dinâmica transiente. Uma abordagem matemática da dinâmica não linear do crescimento do câncer na presença de um agente quimioterápico e imunoterápico pode ser essencial em situações práticas, pois pode ser usado para otimizar a quantidade total de drogas injetadas, bem como para inferir sobre intervalos entre aplicações sucessivas dos medicamentos. Em particular, a compreensão dos efeitos colaterais da quimioterapia e imunoterapia podem ser cuidadosamente considerada. Nas próximas seções, consideramos o modelo de crescimento tumoral dado pelas Eqs. (2.21 - 2.24), assumindo como variável as doses do quimioterápico, as taxas de difusão do tempo da droga, bem como o intervalo de repouso entre duas aplicações sucessivas dos medicamentos. Também são inseridos termos que representam drogas imunoterápicas no modelo, para observar como ambos os tratamentos atuam em conjunto para controlar a população de células anormais.

### 5.1 Aplicação de droga quimioterápica como uma função da meia vida biológica

Concentrando nossa atenção no que se espera de um protocolo de quimioterápico que é reduzir o volume de células anormais, para evitar a produção de novas células e com isso diminuindo o risco de metástase e manter um número de células saudável acima da capacidade média de suporte [52]. Neste contexto, a modelagem matemática envolvendo proliferação de células anormais e o uso de agentes quimioterápicos é fundamental para estabelecer um controle otimizado sobre a quantidade de medicamento utilizado, permitindo a aplicação da dose mais baixa possível, reduzindo os efeitos colaterais dos agentes quimioterápicos no organismo.

Seguindo nosso modelo matemático descrito nas Eqs (2.21 - 2.24), investigamos a dinâmica do sistema para diferentes valores da dose do quimioterápico, bem como do da droga no organismo, sendo que variar a meia vida biológica implica basicamente o uso de diferentes drogas. Para investigar como a dose e a meia vida biológica influenciam na dinâmica do sistema, começamos simulando o sistema no espaço de parâmetros  $\phi$  que representa a dose do agente quimioterápico injetada, pela meia vida da droga no organismo,  $t_{1/2}$ . O sistema foi integrado em 500 tempos, o que correspondem a 500 dias. Resultados para uma malha de  $200 \times 200$  pontos no espaço de parâmetros e cujo domínio é  $[0 < \phi < 50] \times [0 < t_{1/2} < 2,0]$ , usando um intervalo de tempo entre as sessões de

$t_c = 10$  dias com  $\tau = 9$  dias e sem termo de fonte do sistema imunológico, isto é,  $s = 0$ , estão representados na Fig. 7, onde a escala de cor representa a quantidade de ciclos em que foi aplicado o quimioterápico. O protocolo que estabelecemos para verificar se o paciente conseguiu obter a remissão do tumor por meio do tratamento estabelecido é o seguinte: dizemos que se após 50 ciclos de quimioterapia, o número de células anormais  $x$  não diminuir e permanecer abaixo de um valor crítico, que estipulamos ser  $\epsilon = 0,01$ , durante pelo menos 100 dias, então houve a remissão do tumor, para fazer essa verificação utilizamos seguinte algoritmo

---

**Algorithm 1:** Algoritmo para verificação da extinção do tumor.

---

```

1  Teste de extinção do tumor
   Input :  $\text{eps}=1.0\text{e-}2$ ,  $\text{timex0}=0$ ,  $\text{ntx0}=100$ 
2  if ( $x < \text{eps}$ ) then
3       $\text{timex0} = \text{timex0}+1$ ;
4      if ( $\text{timex0} < \text{ntx0}$ ) then
5          tumor extinto;
6          break;
7  else
8       $\text{timex0}=0$ ;

```

---

Podemos verificar na Fig. 7 que área vermelha inferior (a), mostra uma região do espaço de parâmetro em que o tratamento é mal sucedido, isto é, o paciente não alcança a remissão do tumor durante todo o tempo do tratamento, mesmo para altas doses da droga quimioterapêutica.

A região (b) da Fig. 7 é uma região de transição cujo limite é delimitado pela linha ciana clara, onde o número de seção quimioterápica necessárias para obter a diminuição da concentração de células anormais não diminui de forma monotônica em função da meia vida biológica da droga  $t_{1/2}$ . Esse comportamento não é esperado, uma vez que uma vida média maior implica em menor valor de  $d_4$ , representando na prática que a droga permanecerá mais tempo no corpo e um tratamento mais efetivo deveria ser verificado. A explicação para esse padrão na dinâmica envolve o comportamento da população de células normais durante o tratamento. A linha ciana clara marca a transição para que o número de células normais não desaparece na dinâmica transitória. Em outras palavras, entre a região vermelha e a linha ciana clara, o número de células anormais desaparece, mas, ao mesmo tempo, o número de células normais também desaparece durante algum intervalo de tempo. Por isso também, caracteriza uma área onde o tratamento é mal sucedido.

A região (c), resulta representa um tratamento bem sucedido. Nesse caso, a concentração de células anormal diminui abaixo do limiar  $\epsilon = 0,01$  depois de menos de 15 seções de quimioterapia e fica abaixo desse limite por todo o tempo restante.

Analisando essa figura observamos alguns padrões interessantes da dinâmica do sistema

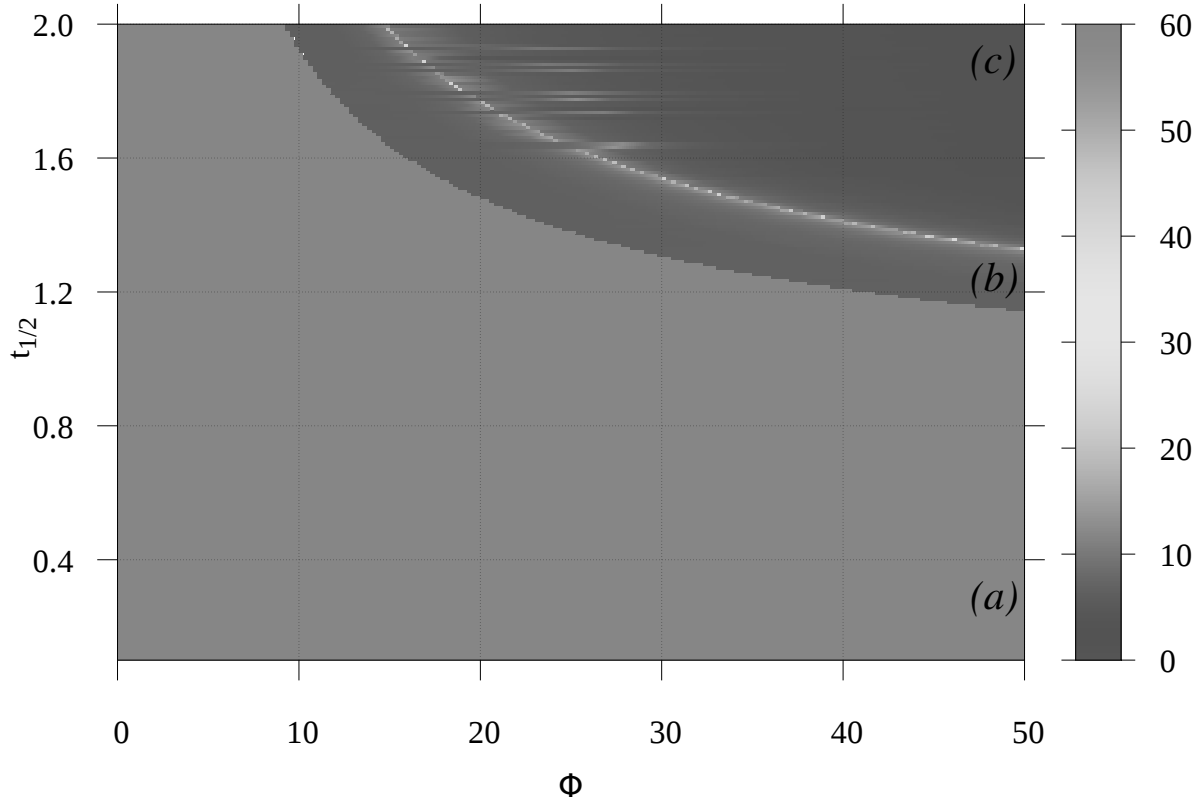


Figura 7 – Espaço de parâmetro do sistema, variamos a dose aplicada  $\phi$  e a meia vida biológica da droga no organismo  $t_{1/2}$ . As cores representam a quantidade de ciclos de aplicação do quimioterápico. Regiões em vermelho representam 50 ciclos de aplicação, sendo o tempo total de integração e portanto não houve convergência e as regiões em tom azul e verde representam regiões de convergência que representam a extinção do tumor.

como a mudança abrupta de uma região em que o sistema converge para a remissão do tumor e outra em que não ocorre essa convergência formando um perfil muito bem definido pelo contraste de regiões vermelhas e em tom azulado que será estudado em mais detalhes na seção 5.3.

Outra característica bastante curiosa é uma linha em tom ciano, que representa um aumento na quantidade de ciclos até a extinção do tumor. Detalhes da dinâmica em cada uma destas três regiões denominadas (a), (b) e (c) na Fig. 7 são dados nas Figs 8, 9 e 10 representando a dinâmica das células anormais,  $x$ , normal,  $y$  e do sistema imunológico,  $z$ . As figuras ilustram as séries temporais de cada população obtida usando uma concentração de droga quimioterápica de  $\phi = 30$ . Três valores dos tempos de meia vida da droga são estudados, sendo  $t_{1/2} = 1,2$  dias, Fig 8,  $t_{1/2} = 1,4$  dias, Figs 9 e  $t_{1/2} = 1,8$  dias, Figs 10. Para o primeiro caso,  $t_{1/2} = 1,2$  o tratamento é mal sucedido, como também pode ser verificado na Fig. 7. O tratamento quimioterápico leva ambos  $x$  e  $y$  quase a extinção sendo que a resposta do sistema imunológico é decisiva para a recuperação da população de células normais, que começam a recuperação rapidamente para  $t > 50$ , veja na Fig. 8 b). A

partir desse momento, a população de células normal permanece estável durante um certo intervalo de tempo, mas é extinta em favor das células anormais, que passam a dominar o sistema e, neste caso, devido os efeitos da quimioterapia o sistema imunológico não é estimulado o suficiente para promover uma resposta efetiva, permanecendo nula. Esse comportamento se assemelha à chamada dormência do tumor, na qual as células anormais não se proliferam por um determinado período, mas muda seu comportamento, crescendo rapidamente e tornando-se clinicamente detectável e depois letal [23]. Nesta reincidência do tumor, o sistema imunológico já está enfraquecido pela droga quimioterapêutica, mantendo níveis baixos de amplitude por todo o tempo restante.

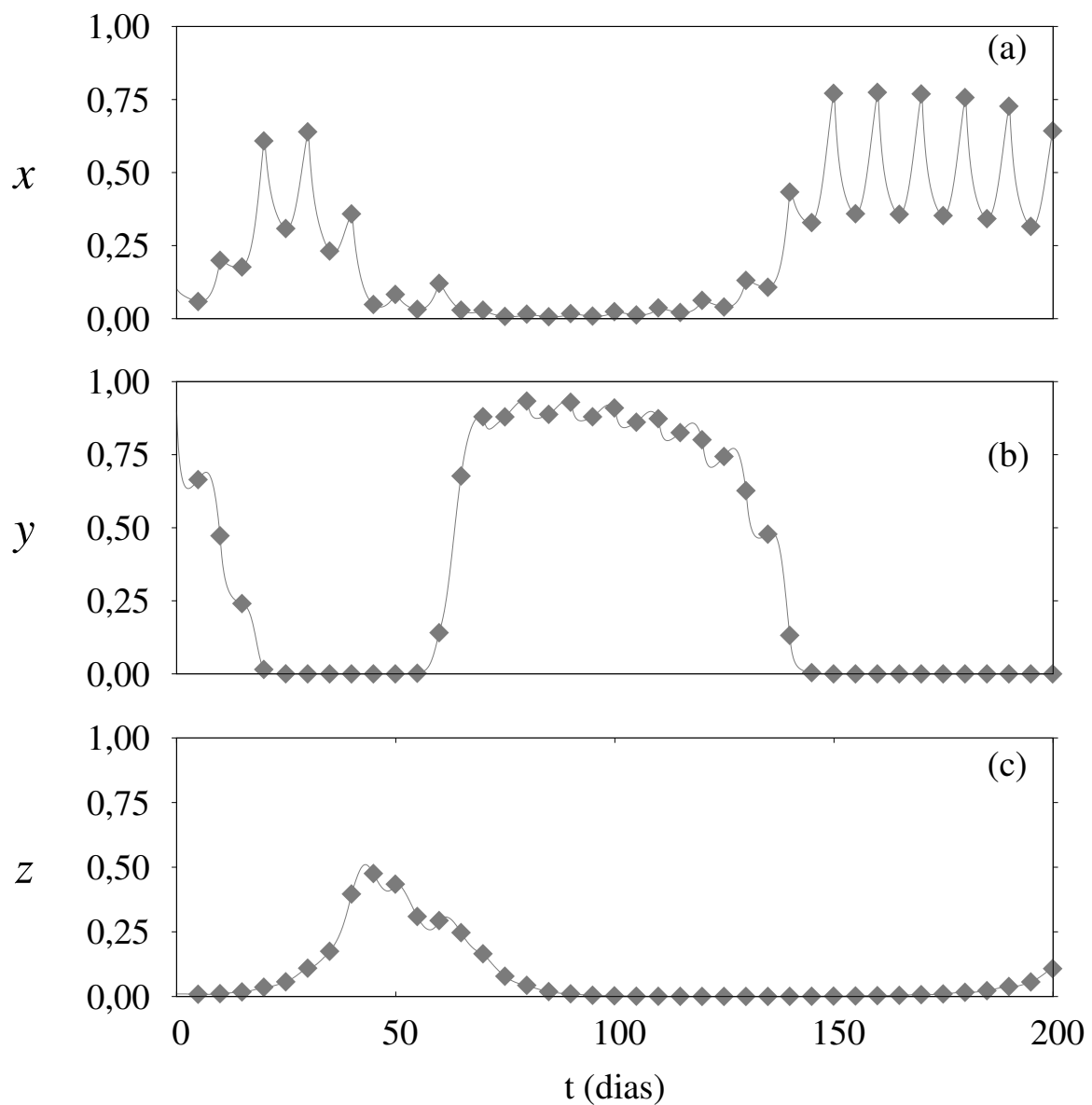


Figura 8 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando uma dose do quimioterápico  $\phi = 30$  e meia vida biológica da droga no organismo de  $t_{1/2}=1,2$ .

Aumentando o valor de  $t_{1/2}$  para 1,4, conforme mostrado nas Figs 9, o sistema muda para a região (b) na Fig. 7, a área azul entre a área vermelha e linha ciana. Aqui, o comportamento transiente é semelhante ao caso anterior, para  $t_{1/2} = 1,2$ , mas o comportamento assintótico das células normais permanece estável em torno de sua capacidade máxima e a população de células anormais desaparece por  $t > 150$ . Neste caso, a meia vida da droga no corpo é fundamental não só para levar o sistema para uma região de remissão do tumor, mas também para manter o sistema nessa região, evitando que o tumor reapareça. Aqui, o sistema imunológico está completamente enfraquecido durante as primeiras sessões de quimioterapia, sem desempenhar nenhum papel após  $t > 100$  dias, como pode ser observado na Fig. 9b). Mesmo com o sucesso do tratamento, que é capaz de levar a população de células anormais para a extinção, também observamos que as células normais são levadas a valores mínimos quase desaparecendo,  $y \approx 0$  por  $t < 50$  dias. Assim, os efeitos colaterais da quimioterapia nessas condições, na prática, levam a morte do paciente.

Aumentando ainda mais a meia vida biológica para  $t_{1/2} = 1,8$ , conforme mostrado na Fig. 10, o sistema é levado para a região (c) na Fig. 7, correspondente a região azul escuro. A população de células anormais desaparece monotonicamente, Fig. 10a). Observe que, devido ao efeito colateral da droga quimioterápica, a população de células normais,  $y$  sofre apenas uma pequena oscilação, seguida de uma recuperação completa, sem extinção, Fig. 10b) e o sistema imunológico diminui monotonicamente, devida a rápida extinção das células anormais. Este resultado é esperado de um caso em que o tratamento quimioterápico atua diminuindo o número de células anormais antes de qualquer ação do sistema imunológico que permanece inativado o tempo todo, Fig.10c). Esta situação corresponde à remissão teórica completa do tumor.

## 5.2 Aplicação de droga quimioterápica como uma função do tempo de recuperação

Para entender como o intervalo de tempo entre as aplicação do medicamento quimioterápico influencia o tratamento, analisamos o espaço do parâmetro  $\tau \times \phi$ . A Fig. 11 mostra o espaço de parâmetros  $\tau \times \phi$ , onde a escala de cor representa a quantidade de ciclos em que foi aplicado o quimioterápico. A Fig. 11 foi construída em uma malha de  $200 \times 200$  pontos no espaço de parâmetros e cujo domínio é  $[0 < \phi < 50] \times [1,0 < \tau < 13,0]$ , para uma meia vida do medicamento quimioterápico,  $t_{1/2} = 1,3$  dias e termo de fonte do sistema imunológico  $s = 0$ . Novamente temos 3 regiões claramente distintas. Para grandes valores dos intervalos de tempo de recuperação, o tratamento não apresenta sucesso, independentemente da dose  $\phi$  aplicada, representado pelas áreas vermelhas (a) na Fig. 11. Observamos na figura também que existe um limiar para a dose do quimioterápico utilizado, sendo que abaixo deste limite, nenhum sucesso é possível, mesmo em altas

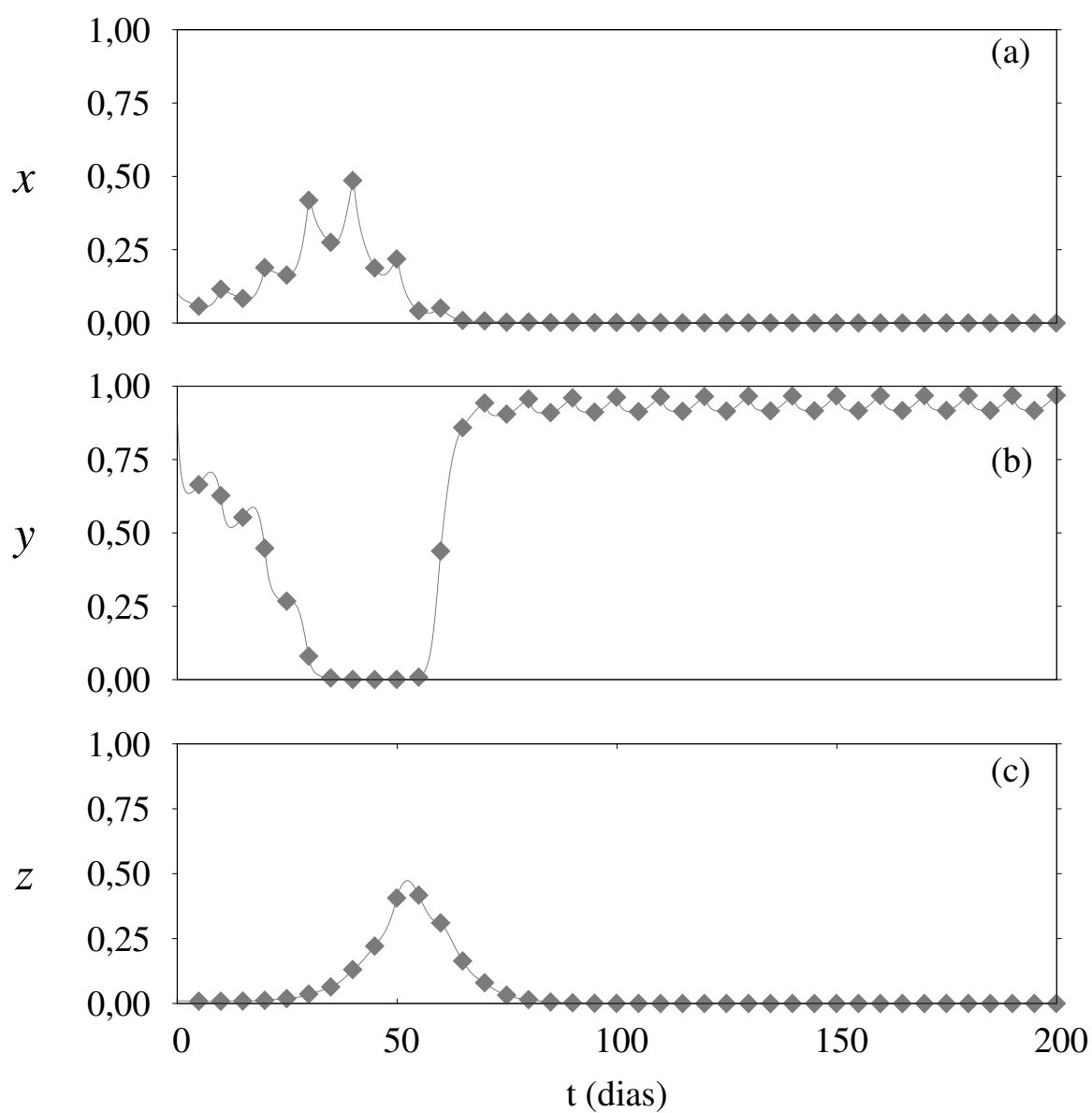


Figura 9 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando  $\phi = 30$  e  $t_{1/2}=1,4$ .



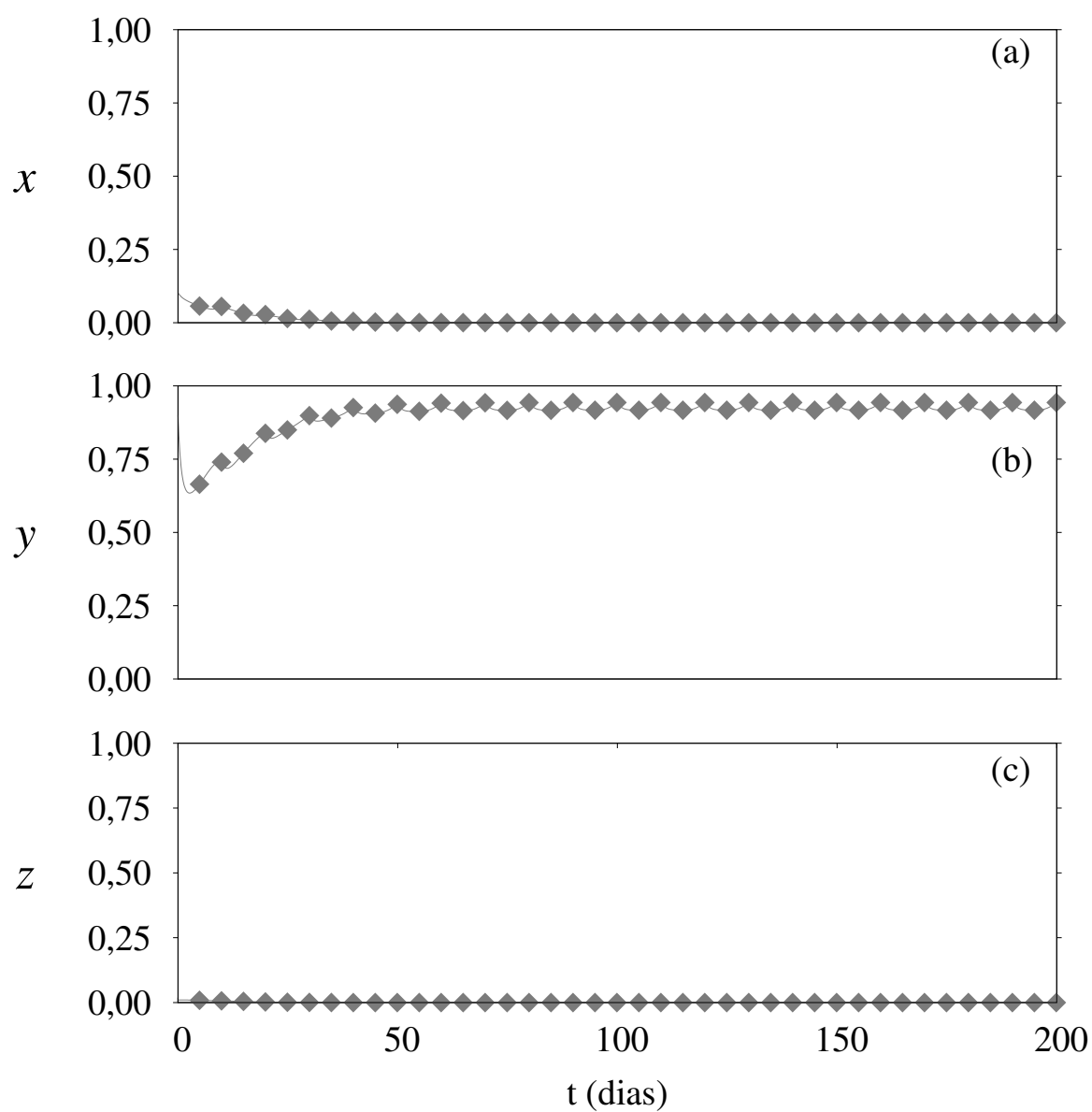


Figura 10 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando  $\phi = 30$  e  $t_{1/2}=1,8$ .

frequências de aplicações da drogas, isto é,  $\tau = 1$  dia. Novamente aqui, a área (b) exibe o mesmo comportamento observado na seção anterior 5.1, onde a concentração assintótica de células anormais desaparece, mas a dinâmica transitória do sistema, deixa a concentração de células normais em níveis extremamente baixos durante um determinado intervalo de tempo e, mais uma vez, esta área reflete um tratamento mal sucedido. A região (c) representa um tratamento bem sucedido, uma vez que nesta região a concentração de células anormais desaparece, enquanto que a concentração normal de células fica acima de um limiar durante todo o tempo.

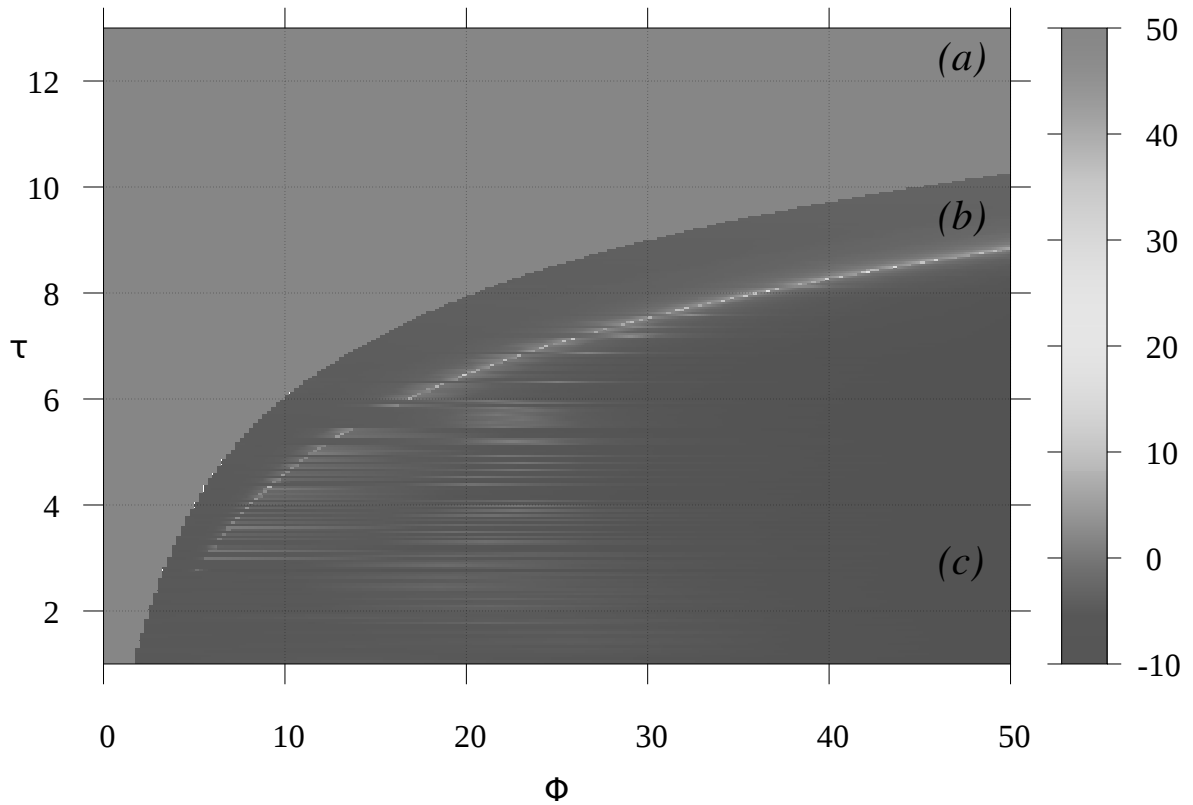


Figura 11 – Dose quimioterápica,  $\phi$  pelos intervalos de tempo entre as sessões de aplicação do fármaco, sendo o espaço de parâmetros  $(\phi \times \tau)$  com  $t_{1/2} = 1,3$  e  $s = 0,0$ . Os estados assintóticos são avaliados para uma malha de  $200 \times 200$  pontos. A quantidade de ciclos de aplicação de quimioterapia é representada pelas cores. A região em vermelho (a) representa 50 ciclos de aplicação, sendo que em toda essa área, se passa o tempo total do tratamento e não ocorre a remissão do tumor. Esta área caracteriza um tratamento mal sucedido. A região azul escuro (c) representa a convergência, que representa a extinção do tumor. A área azul abaixo da linha ciana (b) significa que os tumores podem ser extintos, mas a dinâmica transitória exibe estados para a concentração de células normal,  $y$ , também é extinta, portanto, é caracterizado como tratamento mal sucedido.

Os detalhes da dinâmica temporal das 3 regiões da Fig. 11 são apresentados nas Figs. 12, 13 e 14.

Os painéis (a), (b) e (c) descrevem a dinâmica temporal das células anormais,  $x$ , normal,  $y$  e do sistema imunológico,  $z$ , respectivamente e para diferentes valores de  $\tau$ .

Na Fig. 12, temos as séries temporais do sistema para um tempo de recuperação  $\tau = 6$  dias. Nesse caso temos um curto período de recuperação, e nesse caso o tratamento bem sucedido, onde obtemos a remissão do tumor em apenas 10 ciclos em média. Observe que, neste caso, a concentração de células anormais desaparece monotonicamente, veja na Fig. 12 a), enquanto a concentração de células normal permanece em níveis elevados de todo o tempo, Fig. 12 b). O sistema imunológico, Fig. 12 c), não é excitado, permanecendo sempre em uma concentração residual.

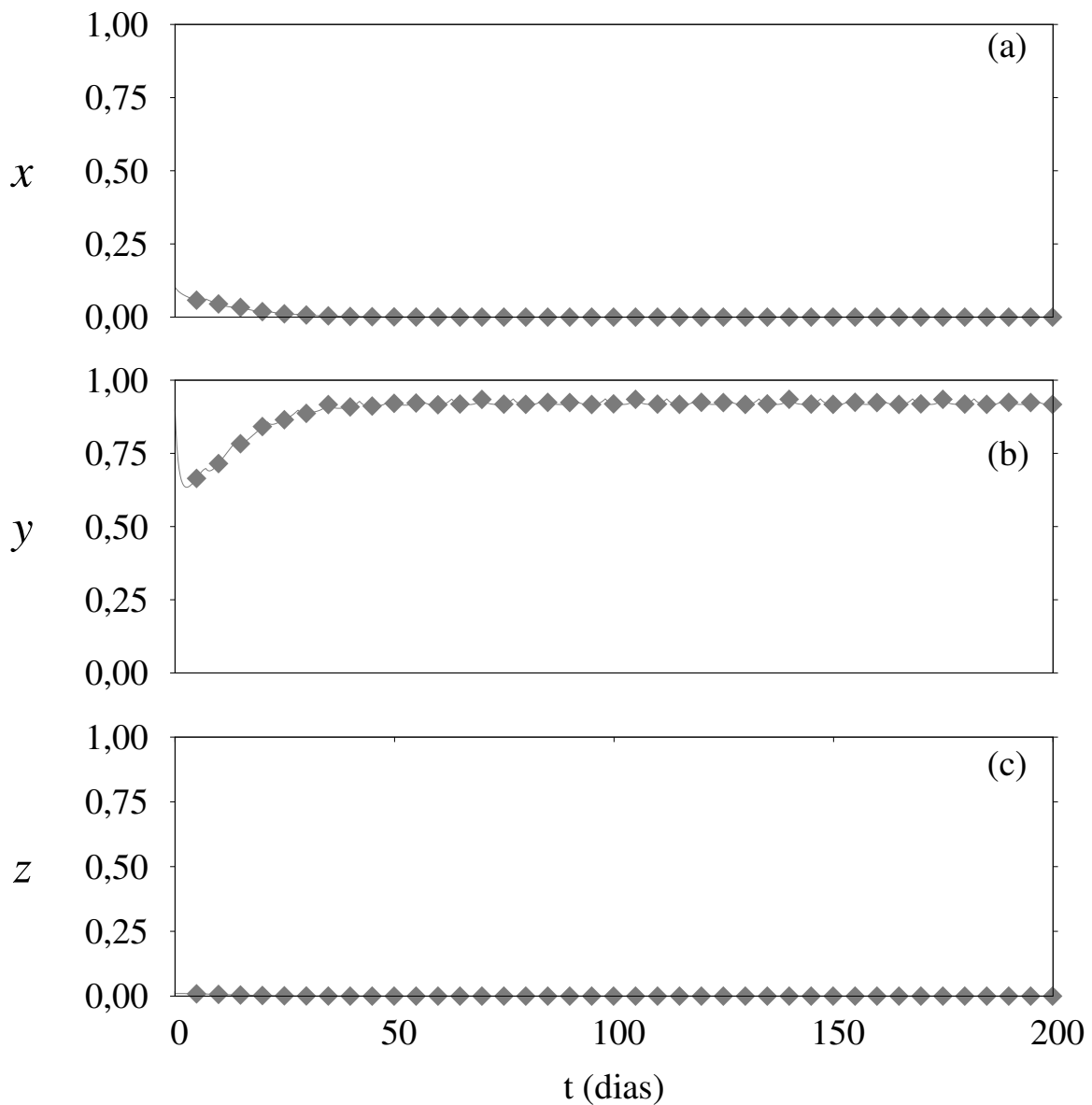


Figura 12 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando  $\phi = 30$  e  $\tau=6$

Na Fig. 13 temos o caso em que o tempo de recuperação é aumentado para 9 dias.

Apesar do estado assintótico das células anormais ser de extinção, a dinâmica transitória da células normais  $y$  apresenta valores muito baixos e, novamente, representa um tratamento mal sucedido. E por último na Fig. 14 temos as séries temporais para um tempo de

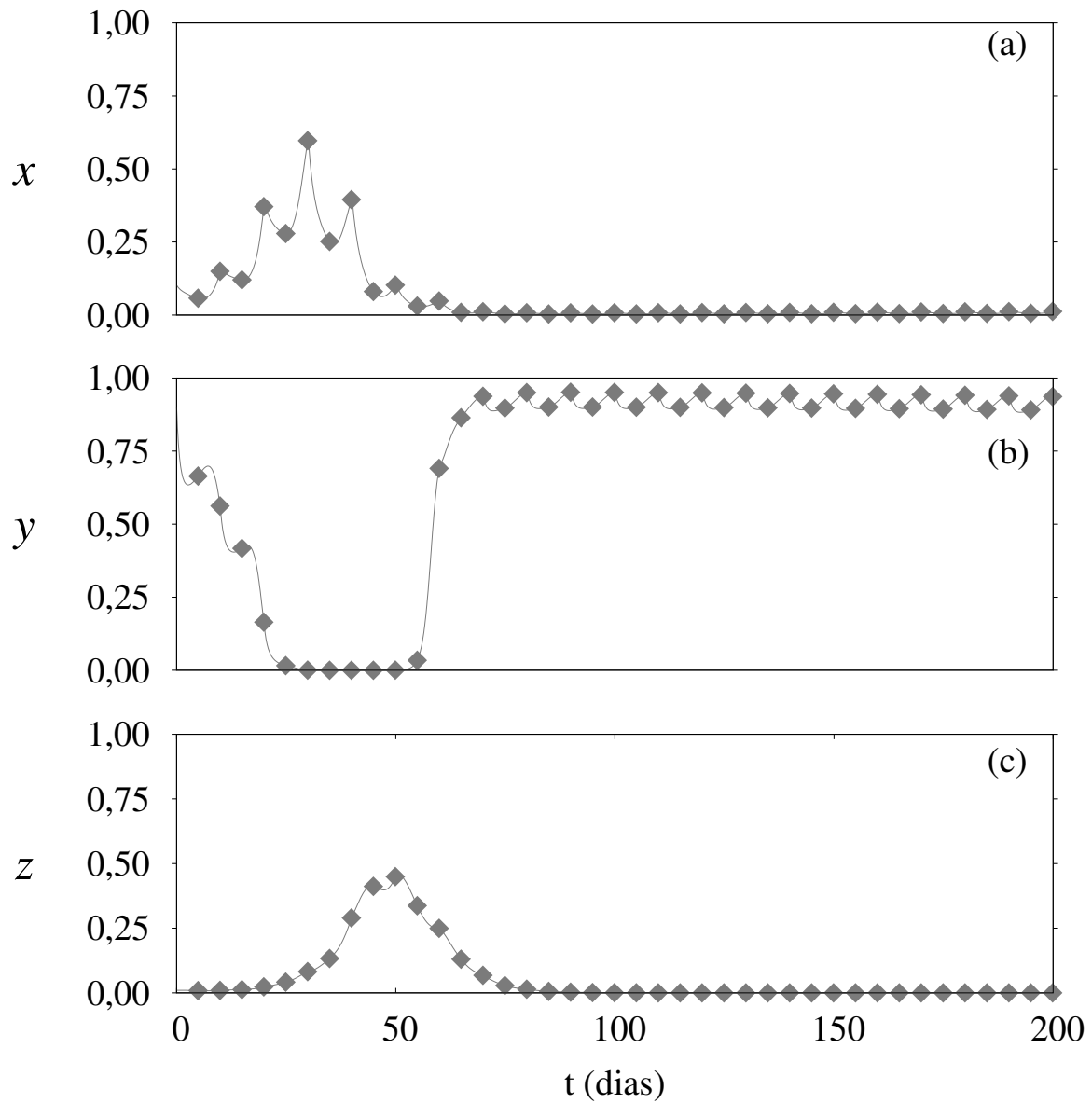
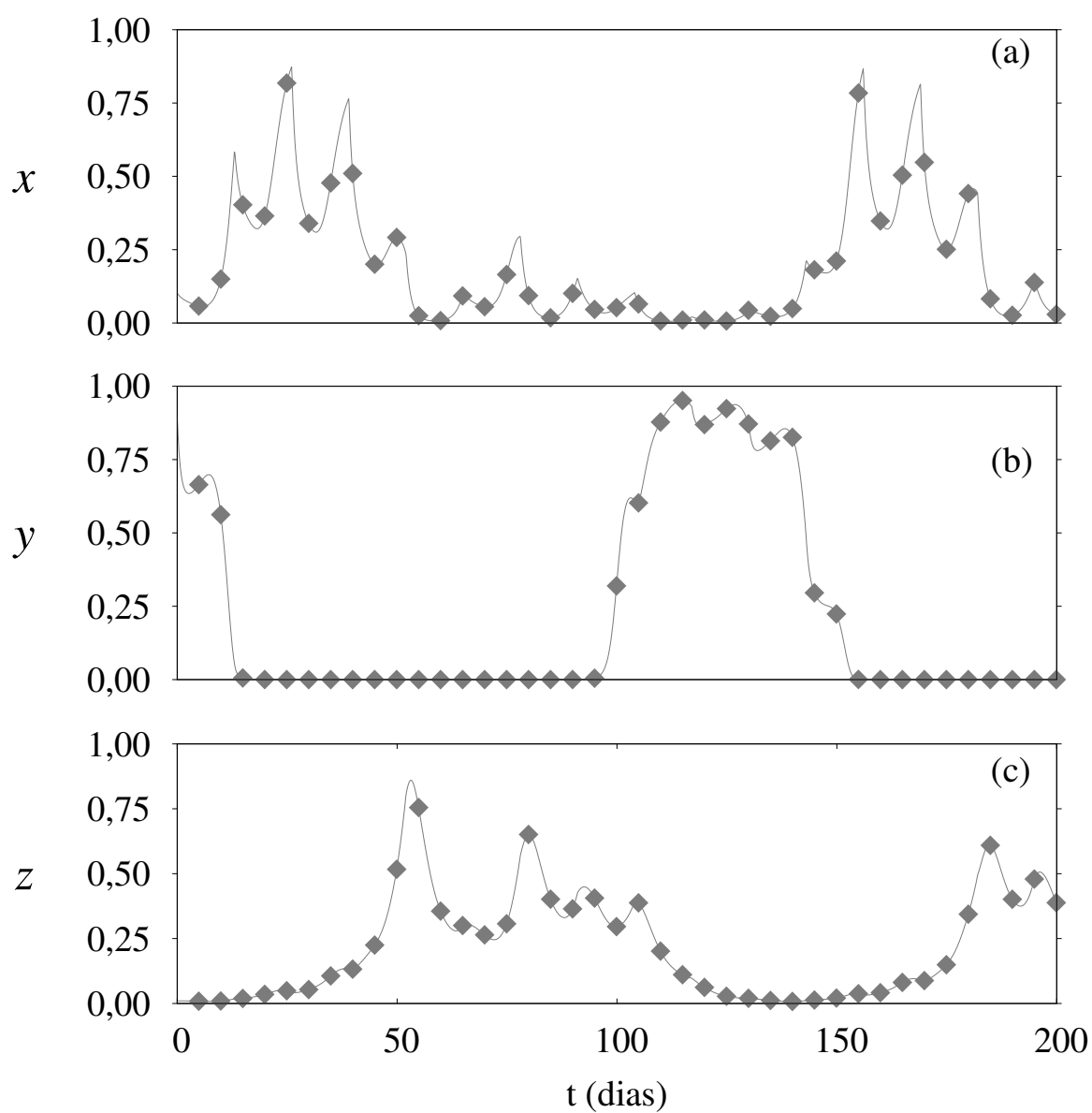


Figura 13 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando  $\phi = 30$  e  $\tau=9$

recuperação de 12 dias. Neste caso, o tempo de recuperação é relativamente longo e não permite que o agente quimioterapêutico destrua a população de células anormais, fazendo com que o sistema tenha um comportamento recorrente. Neste caso, o sistema imunológico é excitado pela proliferação de células anormais, mas seu efeito não é suficiente para levar a população de células normais a uma alta concentração e as células anormais dominam por quase todo o tempo.

Figura 14 – Séries temporais das variáveis do sistema utilizando  $\phi = 30$  e  $\tau=12$

### 5.3 A borda do espaço de parâmetro

A análise dos espaços de parâmetros plotados na Fig. 7 e Fig. 11 revelam curvas suaves para a fronteira entre tratamentos bem sucedidos e mal sucedidos. Uma análise mais aprofundada da fronteira para cada espaço de parâmetros mostra que pode ser ajustada por relações de lei de potência. Para o caso das Figs. 7 e 11 as relações entre  $t_{1/2}$ ,  $\tau$  e  $\phi$  são

$$t_{1/2} = 4,0 \phi^{-1/3}, \quad (5.1)$$

$$\tau = -0,2 + \ln \phi, \quad (5.2)$$

sendo que essas relações foram obtidas coletando os pontos nas regiões de fronteira e usados para fazer ajustes por interpolação.

A curva ciana que marca o início do tratamento efetivo tem os mesmos ajustes,  $t_{1/2} = 4,7 \phi^{-1/3}$  e  $\tau = -1,5049 + 2,7 \ln(\phi)$ , respectivamente. Ambos os resultados podem ser utilizados para avaliar a relação geral entre a dose de infusão e a meia-vida do agente quimioterapêutico. Na Fig. 15 (a) e 15 (b) traçamos pontos capturados sobre a borda como pontos pretos, e as linhas vermelhas completas são o ajuste fornecido pela Eq. (5.1) e (5.2) respectivamente. Conforme observado no painel (a), a montagem superestima os dois extremos do conjunto de pontos, sugerindo que, apesar do crescimento da dose de agente quimioterápico,  $\phi$ , nenhum benefício é adquirido para valores da meia vida biológica menor que  $t_{1/2} < 1,2$  dias. Também é possível ver que a dose mínima do agente quimioterapêutico a ser usado assíntota  $5 \text{ mg}/m^2$ , mesmo para medicamentos com grandes valores da meia vida biológica. Por outro lado, o painel (b) mostra que, considerando  $\tau > 1$ , um valor limiar para  $\phi = 1,5$  pode ser estimado. No entanto, para uma grande dose do agente quimioterapêutico, a montagem não sugere um valor limiar para  $\tau$ . Mesmo assim, nesses casos, simulações computacionais podem ser realizadas para obter os valores limiares.

### 5.4 Melhorando a resposta imunológica

O sistema imunológico é responsável por monitorar substâncias que normalmente estão presentes no corpo. Quando uma nova substância é encontrada no organismo e o sistema imunológico não a reconhece, cria-se um alerta e um posterior ataque. Essas substâncias que causam uma resposta imunológica são chamadas de antígenos [5, 53].

O funcionamento do sistema imunológico é bastante complexo e em nível fisiológico envolve um conjunto intrincado e coordenado de interações entre muitas classes de proteínas, moléculas e tipos celulares sendo um sistema bioquímico altamente sensível desenvolvido a partir de interações entre ligantes e proteínas. Os agentes do sistema imunológico são os chamados **leucócitos** (células branca do sangue), incluindo **macrófagos** e os **linfócitos** que são produzidos na medula óssea a partir de células tronco não diferenciadas que passam por diferentes processos de maturação em diferentes glândulas do corpo. O sistema

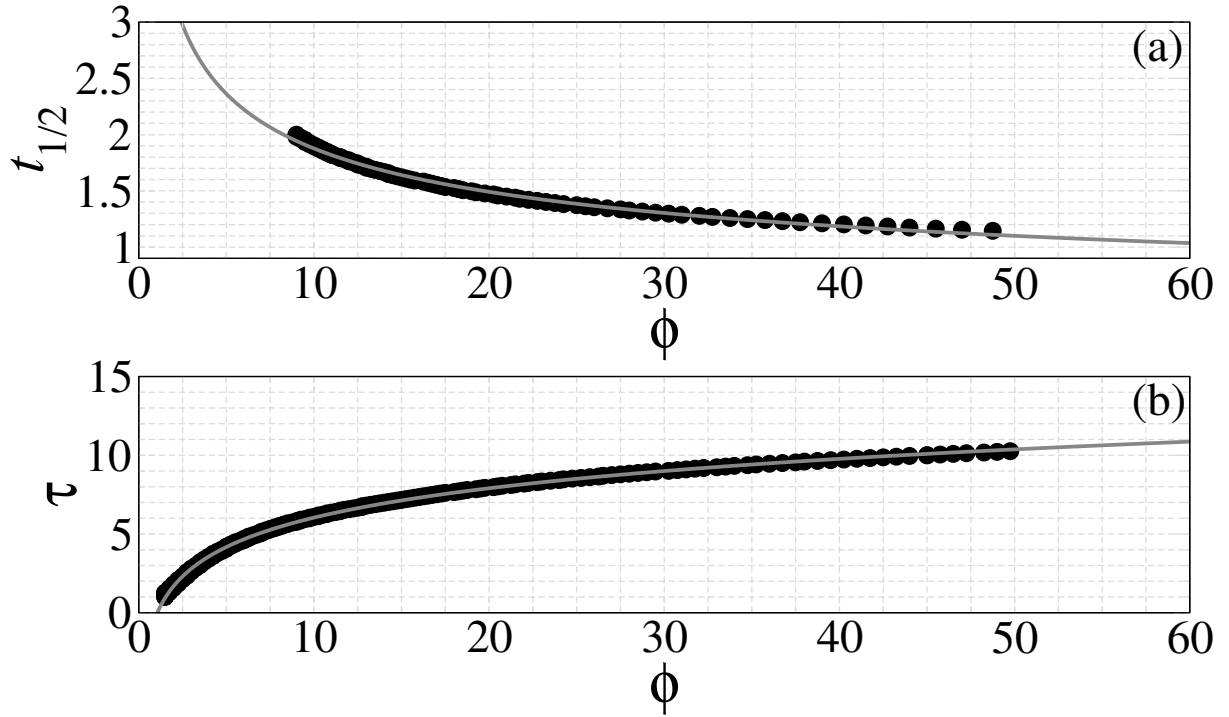


Figura 15 – Painel (a) Ajuste da borda entre  $t_{1/2}$  e  $\phi$ . Observe que a curva de ajuste superestima a fronteira e mostra um limite de validade para o medicamento usado. Um valor limiar mínimo de  $\phi = 5$  e também um valor mínimo de  $t_{1/2}$  independente da dose do medicamento quimioterapêutico. Painel (b) exibe a eficácia do tratamento para diferentes valores do tempo de recuperação  $\tau$ . Observe que, por falta de tempo de recuperação, tratamento contínuo, é necessário um mínimo de  $\phi = 1,5$  para um tratamento bem-sucedido.

imunológico pode ser dividido em dois grandes sistemas complementares chamados de *humoral*, responsável por monitorar infecções bacterianas, vírus extracelulares além de proteínas estranhas, e *celular* que destrói células hospedeiras infectadas com vírus, parasitas e tecidos estranhos.

Cada um destes sistemas apresenta um comportamento específico em resposta a antígenos. No sistema de resposta humoral o principal agente é o **anticorpo** que se liga a vírus, bactérias ou moléculas grandes identificadas como estranhas e conduzem para a destruição. Os anticorpos são produzidos pelas chamadas **células B** que completam seu desenvolvimento na medula óssea, do inglês *Bone marrow* e portanto o nome células B. No sistema de resposta celular os principais agentes são as chamadas **células T**, que são assim chamadas por completarem seu processo de maturação no timo, cuja principal função é induzir a *apoptose* (autodestruição) de células invadidas, danificadas ou cancerígenas. Essas células se diferenciam de acordo com sua função sendo elas: citotóxicas (CD8), auxiliares (CD4), *natural killer* (NKT), memória (CD45) e reguladoras [3, 5].

Em nosso modelo, representado pelas Eqs. (2.21-2.24), o termo  $s$ , está relacionado à memória do sistema imunológico, pois reproduz uma resposta mais efetiva do sistema

imunológico mesmo frente à pequenas variações do número de células anormais, permitindo tornar essa resposta mais rápida ou mais lenta a depender do valor desse parâmetro. Dessa forma se o sistema imunológico já interagiu com sucesso a um determinado antígeno essa memória permite que todo o processo desencadeado pela resposta imunológica seja simplificado permitindo uma resposta rápida. Atualmente alguns tratamentos imunoterápicos também têm ajudado nesse processo, tornando o sistema imunológico mais eficaz.

Partindo dessa possibilidade de ajudar o sistema imunológico estudamos também o comportamento do sistema para diferentes valores do termo de fonte  $s$ , analisando em cada caso se houve a extinção do tumor e o intervalo de tempo em cada caso. Os resultados estão representados nos gráficos das Figs. 16 e 17.

Devido a grande diversidade de parâmetros do sistema, focamos nossa atenção nos casos já estudados anteriormente nas três regiões das Figs. 7 e 11, mantendo  $\phi = 30$  constante. A Fig. 16 exibe a variação do tempo de tratamento,  $\Delta t_c$ , sendo esse o intervalo de tempo que se leva até a remissão do tumor após iniciado o tratamento, para diferentes valores do termo de fonte do sistema imunológico. Esse processo pode ser entendido como um tratamento imunoterápico, devido aos incrementos nos valores de  $s$ , conforme está definido na Eq. 2.23. A dinâmica representativa das 3 regiões distintas ilustradas na Fig. 7 e 11 são mostradas nas Fig. 16 e 17 respectivamente. As figuras Fig. 16 são curvas que representam os efeitos causados pelos contínuos incrementos de  $s$  para 3 valores distintos da meia vida biológica,  $t_{1/2} = 1,2$  dias,  $t_{1/2} = 1,4$  dias e  $t_{1/2} = 1,8$  dias. A Fig. 16, em preto com triângulos, representa um caso onde o tratamento é mal sucedido para  $s = 0$  resultando  $\Delta t_c = \infty$  para  $s = 0$ , e portanto são casos em que o tratamento quimioterápico sozinho não é suficiente para levar o sistema para uma região de remissão do tumor, mas que ao aumentarmos o valor de  $s$  percebemos que  $\Delta t_c$  passa a ter valores menores, correspondendo a remissão do tumor. Para todos os valores da meia vida biológica  $t_{1/2}$  existe um limite de valores para  $s$  entre  $(0,002 < s < 0,006)$ , para os quais a imunoterapia ajuda no tratamento. Para valores pequenos de  $s$  abaixo do limite, quase nenhum efeito da imunoterapia é observado. Para  $s$  suficientemente grande, o tratamento torna-se bem sucedido para todos os tempos de de meia vida dos medicamentos quimioterápicos, e o intervalo de tempo do tratamento decai como uma lei de potência.

Da mesma forma, a Fig. 17 apresenta os resultados para as variações dos intervalos de tempo ( $\Delta t_c$ ) entre o início do tratamento e a extinção do tumor para diferentes valores dos termos fonte do sistema imunológico ( $s$ ), com  $\phi = 30$  e  $t_{1/2} = 1,3$  para 3 valores do tempo de recuperação,  $\tau = 4$ , curva em preto com triângulos,  $\tau = 8$ , em vermelho com losangos, e  $\tau = 12$ , em azul com asteriscos. Novamente, observam-se as mesmas características descritas para a Fig. 16. Particularmente importante é o fato de que, para  $s$  com valores maiores, o tratamento, incluindo o tempo de recuperação, se tornam possível.

Intuitivamente poderíamos supor que quanto melhor a resposta do sistema imunológico menor seria o intervalo de tempo para a remissão do tumor ( $\Delta t_c$ ), o que não é observado,



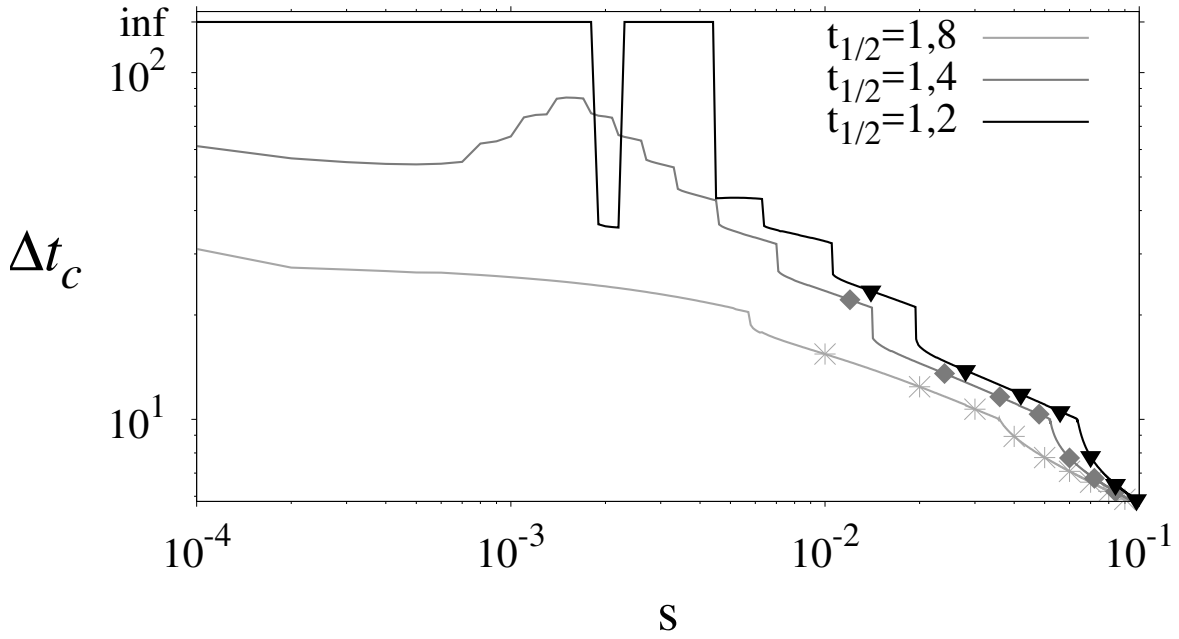


Figura 16 – Intervalo de tempo entre tratamentos, ( $\Delta t_c$ ), até a extinção do tumor para diferentes valores do termo de fonte do sistema imunológico ( $s$ ), com  $\phi = 30$  e  $\tau = 9$ . A curva em preto, com triângulos, representa a meia vida biológica  $t_{1/2} = 1,2$ . Nesse caso o termo de fonte  $s = 0$  representa um caso de tratamento mal sucedido. Melhorando a resposta do sistema imunológico, para valores maiores que  $s = 0,006$  faz com que o tratamento se torne bem sucedido. Na curva vermelha, com losangos, representa a meia vida biológica  $t_{1/2} = 1,4$ , nesse caso com a melhora da resposta do sistema imunológico faz com que o intervalo de tempo entre os tratamentos não diminua de maneira monotônica, apresentando um pico. Na curva azul, com asterisco, representa a meia vida biológica  $t_{1/2} = 1,8$  sendo um caso de sucesso do tratamento. Nesse caso, a presença de  $s$  diminui monotonicamente o tempo de tratamento.

curiosamente o sistema aumenta consideravelmente  $\Delta t_c$  até um valor máximo, com  $s \simeq 0$ , para então começar a diminuir monotonicamente.

Esse máximo de  $\Delta t_c$  assinala o mesmo comportamento que analisamos na seção (5.1) e (5.2), isto é, antes do máximo, o sistema consegue evoluir para a extinção do tumor, porém passando por um estágio em que as células normais também vão a zero, ou aproximadamente a zero. Na Fig. 18 temos representadas algumas séries temporais das três populações celulares; Fig. 18 (a) população de células  $x$ , Fig. 18 (b) população de células  $y$  e Fig. 18 (c) população de células  $z$ ; para 3 valores do termo de fonte  $s$ , sendo  $s=0,0$  em azul com triângulos,  $s=0,001$  em preto com quadrados e  $s=0,01$  em vermelho com círculos, e mantendo fixos os parâmetros meia vida biológica  $t_{1/2} = 1,2$  e  $\tau = 9$ . É importante ressaltar que para essa região do espaço de parâmetro apenas o tratamento quimioterápico não é capaz de tornar o tratamento bem sucedido, veja na Fig. 7.

Na Fig. 18 (b), temos a série temporal das células normais. Para a curva azul com triângulos  $s=0,0$ , onde podemos observar que as células normais decaem rapidamente

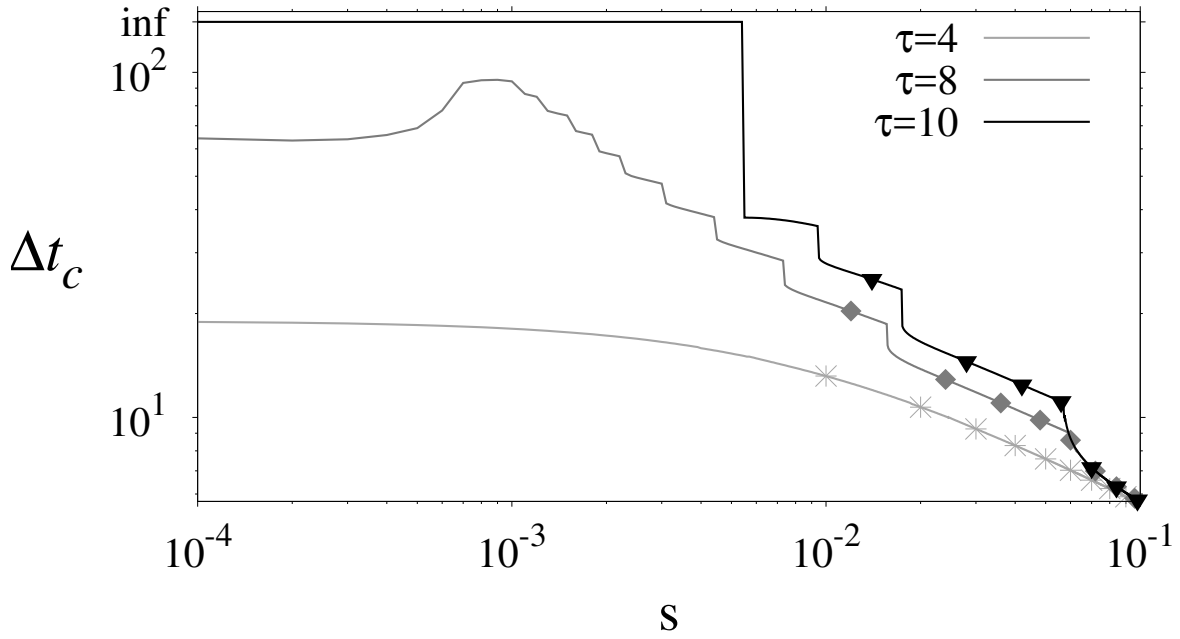


Figura 17 – Intervalo de tempo entre tratamentos, ( $\Delta t_c$ ), até a extinção do tumor para diferentes valores do termo de fonte do sistema imunológico ( $s$ ), com  $\phi = 30$  e  $t_{1/2} = 1,3$ . Na curva em preto, com triângulos, o tempo de recuperação é de  $\tau = 10$ , e nesse caso para um grande intervalo de valores de  $s$ , o tratamento é mal sucedido. Melhorando bastante o sistema imunológico o tratamento torna-se efetivo. Na curva em vermelho, com losangos, o tempo de recuperação é  $\tau = 8$ , nesse caso com a melhora da resposta do sistema imunológico faz com que o intervalo de tempo entre os tratamentos não diminua de maneira monotônica, apresentando um pico. Na curva em azul, com asterisco, temos o tempo de recuperação  $\tau = 4$ . Nesse caso mesmo quando temos um termo de fonte nulo  $s = 0$  o tratamento é bem sucedido. Melhorando a resposta do sistema imunológico,  $s > 0$ , o tempo de tratamento diminui ainda mais.

permanecendo extinta durante um certo intervalo de tempo, de onde começam a se proliferar rapidamente e voltando a extinção novamente, em ciclos de curto intervalo de tempo.

Melhorando um pouco mais a resposta do sistema imunológico, com  $s=0,001$ , percebemos que o quimioterápico atua inicialmente de forma mais efetiva nas células normais, adotando um padrão muito semelhante ao visto na curva azul para  $s=0,0$ , levando-as a extinção, e nesse caso as células tumorais se proliferam rapidamente gerando uma resposta do sistema imunológico que também cresce rapidamente, conforme mostrado na Fig. 18 (c) curva em azul com triângulos, aparentemente a partir desse momento a combinação destes fatores e do quimioterápico reverte a competição entre as populações levando a extinção do tumor e permitindo que a população de células saudáveis se prolifere e se estabilize próxima do seu máximo. Entretanto para esse valor do termo de fonte, o tratamento pode ser considerado mal sucedido, já que a população de células normais foi extinta durante o tratamento por um certo intervalo de tempo. Esse comportamento assemelha-se a chamada

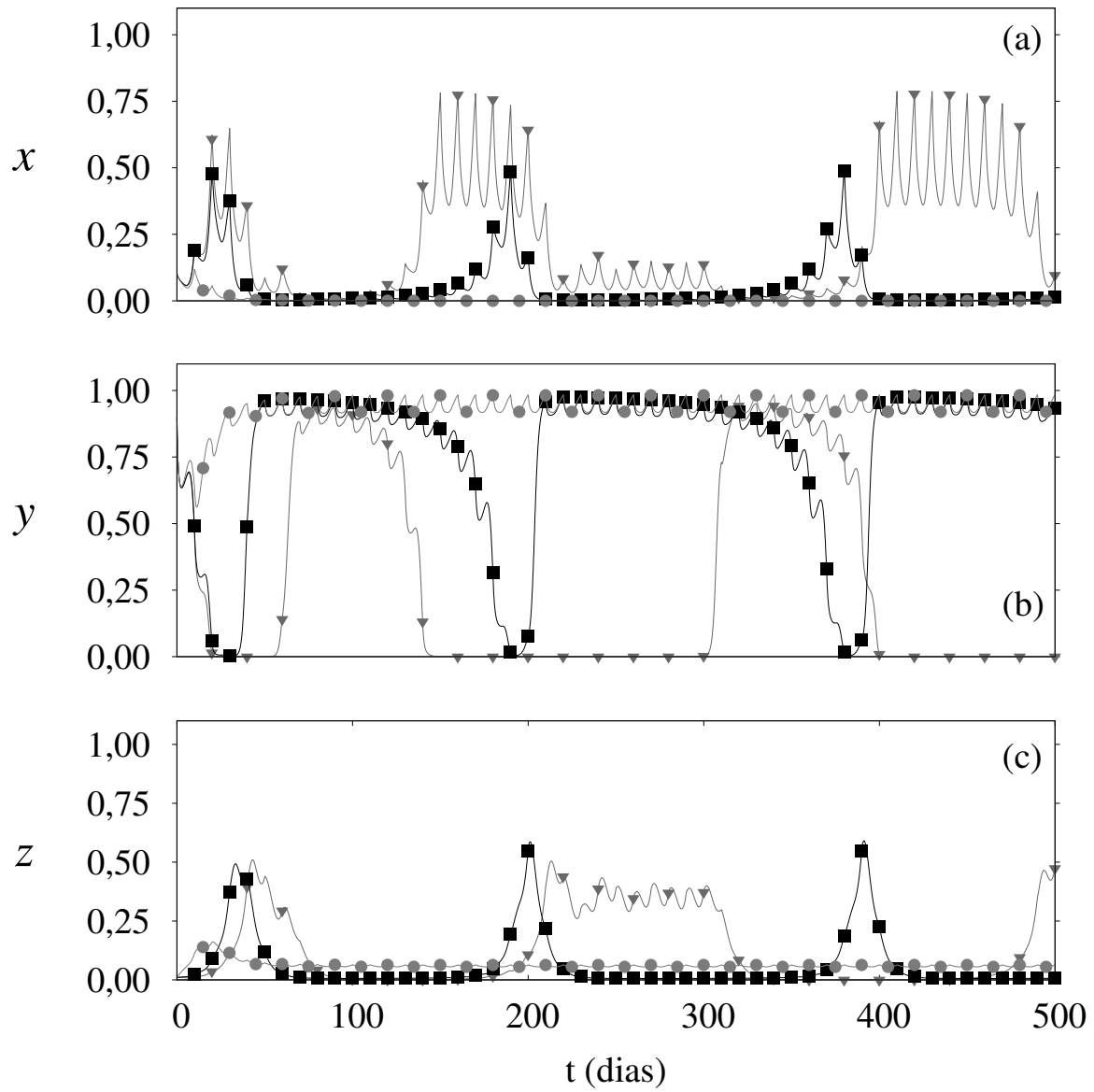


Figura 18 – Séries temporais das três populações celulares; (a) população de células  $x$ , (b) população de células  $y$  e (c) população de células  $z$ ; para 3 valores do termo de fonte  $s$ , sendo  $s=0,0$  em azul com triângulos,  $s=0,001$  em preto com quadrados e  $s=0,01$  em vermelho com círculos. Os parâmetros utilizados são  $\phi = 30$  e  $t_{1/2}=1,2$  e  $\tau = 9$ .

dormência tumoral, no qual o tumor não se prolifera por um certo período, a partir do qual é conhecido que ele pode mudar de comportamento, crescer rapidamente, ser clinicamente detectável e, então, letal [54].

Ao aumentarmos um pouco mais a resposta imune, com  $s=0,01$ , percebemos um comportamento muito mais otimista, onde a população de células normais diminui suavemente, sem que haja extinção, veja na Fig. 18 (b) em vermelho com círculos, e posteriormente de recupera completamente, representando a remissão do tumor e o sucesso do tratamento.

Com base nesses resultados verificamos que para uma mesma droga quimioterápica que se mostra ineficiente no tratamento do tumor, por ter uma dose baixa ou por permanecer pouco tempo no organismo, se combinada com tratamentos que ajudem a melhorar a resposta do sistema imunológico torna-se efetiva, produzindo um resultando bastante empolgante.

## 6 Conclusão

Mostramos como um modelo matemático não-linear envolvendo interações entre dinâmica de células anormais, normais e imunes na presença de agentes quimioterápicos e imunoterápicos pode ser usado como primeira abordagem em um tratamento quimioterapêutico. Observamos que o modelo possui uma grande variedade de comportamentos, alguns deles relacionados a evidências reais em casos clínicos. O modelo matemático fornece as primeiras visões sobre a compreensão da natureza das dinâmicas complexas que envolvem a dinâmica celular interativa e drogas quimioterapêuticas e imunoterápicas. Nosso modelo pode fornecer estimativas do intervalo de tempo entre aplicações sucessivas da droga, dosagem a ser injetada, bem como o tipo específico de agente quimioterapêutico a ser usado, tornando o tratamento mais eficiente, permitindo que com doses mínimas, conseguimos prever os demais parâmetros do tratamento para um tratamento bem sucedido.

Um resultado importante é a possibilidade de ajustar as fronteiras entre o tratamento bem sucedido e mal sucedido em dois espaços de parâmetros,  $t_{1/2} \times \phi$  e  $\tau \times \phi$ . O uso dessa predição pode avançar os resultados finais de um tratamento, minimizando o tempo de tratamento dependendo da capacidade de recuperação real do paciente, além de otimizar a escolha de um medicamento quimioterapêutico.

Ao melhorarmos a resposta do sistema imunológico conseguimos tornar o tratamento bem sucedido, mesmo em regiões do espaço de parâmetro em que somente a quimioterapia tonava o tratamento mal sucedido. A melhora na resposta do sistema imunológico promove a melhora do tratamento de maneira linear, tendo regiões em que inclusive aumenta o tempo de tratamento. Esse tipo de dinâmica não pode ser prevista em análises linear.

A presença de um grande número de coeficientes permite que o modelo seja usado em situações reais, apenas ajustando seus valores à situações em particular.

# Referências

- 1 ORGANIZATION, W. W. H.; ORGANIZATION, W. H. et al. *The top 10 causes of death*. 2014. 15
- 2 ORGANIZATION, W. H. *World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs Sustainable Development Goals*. [S.l.]: World Health Organization, 2016. 15
- 3 PORTAL Instituto Nacional de Câncer (INCA). <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>>. (Acessado em 18/09/2017). 16, 62
- 4 PARKIN, D. M. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 55, n. 2, p. 74–108, 2005. 16
- 5 LOPES, A. C. *Clinica medica: diagnostico e tratamento*. [S.l.]: Atheneu, 2013. v. 6. 16, 17, 61, 62
- 6 COOPER, C.; HAUSMAN, R. The cell: a molecular approach washington. *DC: ASM*, 2004. 16
- 7 SUDHAKAR, A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. *Journal of cancer science & therapy*, NIH Public Access, v. 1, n. 2, p. 1, 2009. 17
- 8 LICHTER, A. S.; LAWRENCE, T. S. Recent advances in radiation oncology. *New England Journal of Medicine*, Massachusetts Medical Society, v. 332, n. 6, p. 371–379, 2 1995. ISSN 0028-4793. 17
- 9 LIU, B. et al. Protecting the normal in order to better kill the cancer. *Cancer medicine*, Wiley Online Library, v. 4, n. 9, p. 1394–1403, 2015. 17
- 10 SHARMA, S.; SAMANTA, G. P. Analysis of the dynamics of a tumor–immune system with chemotherapy and immunotherapy and quadratic optimal control. *Differential Equations and Dynamical Systems*, v. 24, n. 2, p. 149–171, Apr 2016. ISSN 0974-6870. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12591-015-0250-1>>. 17
- 11 WILSON, S.; LEVY, D. A mathematical model of the enhancement of tumor vaccine efficacy by immunotherapy. *Bulletin of mathematical biology*, Springer, v. 74, n. 7, p. 1485–1500, 2012. 17
- 12 TEICHER, B. A. *Tumor models in cancer research*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2010. 17
- 13 O'BYRNE, K. J. et al. The relationship between angiogenesis and the immune response in carcinogenesis and the progression of malignant disease. *European journal of cancer*, Elsevier, v. 36, n. 2, p. 151–169, 2000. 17, 18
- 14 MORECKI, S. et al. Tumor-cell vaccination induces tumor dormancy in a murine model of b-cell leukemia/lymphoma (bcl1). *International journal of cancer*, Wiley Online Library, v. 65, n. 2, p. 204–208, 1996. 17, 18

- 15 PILLIS, L. de; GU, W.; RADUNSKAYA, A. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, v. 238, n. 4, p. 841 – 862, 2006. ISSN 0022-5193. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519305002936>>. 17, 18
- 16 FARRAR, J. D. et al. Cancer dormancy. vii. a regulatory role for cd8+ t cells and ifn in establishing and maintaining the tumor-dormant state. *The Journal of Immunology*, American Association of Immunologists, v. 162, n. 5, p. 2842–2849, 1999. ISSN 0022-1767. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/162/5/2842>>. 18
- 17 BELLOMO, N.; ANGELIS, E. de. *Selected topics in cancer modeling: genesis, evolution, immune competition, and therapy*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2008. 18
- 18 KUZNETSOV, V. A. et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 56, n. 2, p. 295–321, 1994. ISSN 1522-9602. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02460644>>. 18, 21, 33, 35
- 19 D'ONOFRIO, A. On pulse vaccination strategy in the sir epidemic model with vertical transmission. *Applied Mathematics Letters*, Elsevier, v. 18, n. 7, p. 729–732, 2005. 18
- 20 NAMAZI, H.; KULISH, V.; WONG, A. Mathematical modelling and prediction of the effect of chemotherapy on cancer cells. 09 2015. 18
- 21 EVANGELISTA, L. R. *Perspectivas em História da Física: dos babilônios à síntese newtoniana*. [S.l.: s.n.]. v. 1. 20
- 22 EVANGELISTA, L. R. *Perspectivas em História da Física: da física dos gases à mecânica estatística*. [S.l.: s.n.]. v. 2. 20
- 23 ALMOG, N. Genes and regulatory pathways involved in persistence of dormant micro-tumors. In: \_\_\_\_\_. *Systems Biology of Tumor Dormancy*. New York, NY: Springer New York, 2013. p. 3–17. ISBN 978-1-4614-1445-2. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1445-2\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1445-2_1)>. 20, 53
- 24 LÓPEZ Álvaro G. et al. Avoiding healthy cells extinction in a cancer model. *Journal of Theoretical Biology*, v. 349, p. 74 – 81, 2014. ISSN 0022-5193. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519314000599>>. 21, 22, 23, 33, 35, 37, 38, 39
- 25 PILLIS, L. D.; RADUNSKAYA, A. Modeling and simulation of tumor development, treatment, and control the dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 37, n. 11, p. 1221 – 1244, 2003. ISSN 0895-7177. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089571770300133X>>. 21, 35
- 26 ITIK, M.; BANKS, S. P. Chaos in a three-dimensional cancer model. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, v. 20, n. 01, p. 71–79, 2010. Disponível em: <<http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0218127410025417>>. 21, 33, 37
- 27 DIEFENBACH, A. et al. Rae1 and h60 ligands of the nkg2d receptor stimulate tumor immunity. *Nature*, NIH Public Access, v. 413, n. 6852, p. 165, 2001. 23, 33

- 28 DUDLEY, M. E. et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 298, n. 5594, p. 850–854, 2002. ISSN 0036-8075. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/298/5594/850>>. 23, 33
- 29 PILLIS, L. de; GU, W.; RADUNSKAYA, A. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, v. 238, n. 4, p. 841 – 862, 2006. ISSN 0022-5193. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519305002936>>. 23, 35, 37
- 30 STROGATZ, S. et al. Nonlinear dynamics and chaos: With applications to physics, biology, chemistry, and engineering. *Computers in Physics*, AIP Publishing, v. 8, n. 5, p. 532–532, 1994. 23, 27
- 31 DIEZ, P. J. G.; RUSSO, I. H.; RUSSO, J. *The evolution of the use of mathematics in cancer research*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. 23
- 32 MURRAY, J. D. Mathematical biology. i: An introduction. ii: Spatial models and biomedical applications. *Interdisciplinary Applied Mathematics*, v. 17, 2002. 27
- 33 HOFBAUER, J.; SIGMUND, K. *Evolutionary games and population dynamics*. [S.l.]: Cambridge university press, 1998. 27
- 34 FELMLEE, D. H.; GREENBERG, D. F. A dynamic systems model of dyadic interaction. *The journal of mathematical sociology*, Taylor & Francis, v. 23, n. 3, p. 155–180, 1999. 27
- 35 GOTTMAN, J. et al. *The mathematics of marriage: Dynamic nonlinear approach*. [S.l.]: MIT Press: Cambridge, MA, 2002. 27
- 36 NOWAK, A.; VALLACHER, R. R. *Dynamical social psychology*. [S.l.]: Guilford Press, 1998. v. 647. 27
- 37 MAY, R. M. Limit cycles in predator-prey communities. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 177, n. 4052, p. 900–902, 1972. 27
- 38 SUN, Y. et al. Size matters for predator-prey relationships: The case of swimming crab portunus trituberculatus preying on manila clam ruditapes philippinarum. *Aquaculture*, Elsevier, v. 479, p. 638–644, 2017. 27
- 39 DEVITA, V. T.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Research*, American Association for Cancer Research, v. 68, n. 21, p. 8643–8653, 2008. ISSN 0008-5472. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/21/8643>>. 29
- 40 BLOWS, F. M. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS medicine*, Public Library of Science, v. 7, n. 5, p. e1000279, 2010. 29
- 41 KATZUNG, B. G. et al. *Basic & clinical pharmacology*. [S.l.]: McGraw-Hill Medical, 2016. 29
- 42 LUQMANI, Y. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. *Medical Principles and Practice*, Karger Publishers, v. 14, n. Supl. 1, p. 35–48, 2005. 29



- 43 LINARDI, R. L.; NATALINI, C. C. Multi-drug resistance (mdr1) gene and p-glycoprotein influence on pharmacokinetic and pharmacodynamic of therapeutic drugs. *Ciência Rural*, SciELO Brasil, v. 36, n. 1, p. 336–341, 2006. 29
- 44 GOLDMAN, B. *Multidrug resistance: can new drugs help chemotherapy score against cancer?* [S.l.]: Oxford University Press, 2003. 29
- 45 CROWLEY, E.; MCDEVITT, C. A.; CALLAGHAN, R. Generating inhibitors of p-glycoprotein: where to, now? *Multi-Drug Resistance in Cancer*, Springer, p. 405–432, 2010. 29
- 46 ALTROCK, P. M.; LIU, L. L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nat Rev Cancer*, v. 15, n. 12, p. 730 – 745, 2015/12//print. ISSN 1474-175X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrc4029>>. 32
- 47 PILLIS, L. D.; RADUNSKAYA, A. Modeling and simulation of tumor development, treatment, and control the dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 37, n. 11, p. 1221 – 1244, 2003. ISSN 0895-7177. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089571770300133X>>. 33
- 48 PILLIS, L. G. de; RADUNSKAYA, A. E.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Research*, American Association for Cancer Research, v. 65, n. 17, p. 7950–7958, 2005. ISSN 0008-5472. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/17/7950>>. 33
- 49 SIU, H. et al. Tumor dormancy. i. regression of bcl1 tumor and induction of a dormant tumor state in mice chimeric at the major histocompatibility complex. *The Journal of Immunology*, American Association of Immunologists, v. 137, n. 4, p. 1376–1382, 1986. ISSN 0022-1767. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/137/4/1376>>. 33
- 50 UHR, J. W. et al. Cancer dormancy: Studies of the murine bcl1 lymphoma. *Cancer Research*, American Association for Cancer Research, v. 51, n. 18 Supplement, p. 5045s–5053s, 1991. ISSN 0008-5472. Disponível em: <[http://cancerres.aacrjournals.org/content/51/18\\_Supplement/5045s](http://cancerres.aacrjournals.org/content/51/18_Supplement/5045s)>. 33
- 51 PILLIS, L. G. de; RADUNSKAYA, A. E.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Research*, American Association for Cancer Research, v. 65, n. 17, p. 7950–7958, 2005. ISSN 0008-5472. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/17/7950>>. 35
- 52 SBEITY, H.; YOUNES, R. Review of optimization methods for cancer chemotherapy treatment planning. *Journal of Computer Science & Systems Biology*, OMICS International., v. 8, n. 2, p. 074–095, 2015. ISSN 0974-7230. Disponível em: <<http://www.omicsonline.org/open-access/review-of-optimization-methods-for-cancer-chemotherapy-treatment-planning-jcsb.1000173.php?aid=36787>>. 50
- 53 NELSON, D. L.; COX., M. M. *Lehninger principles of biochemistry*. New York: W.H. Freeman, 2008. 61

54 ALMOG, N. Genes and regulatory pathways involved in persistence of dormant micro-tumors. In: \_\_\_\_\_. *Systems Biology of Tumor Dormancy*. New York, NY: Springer New York, 2013. p. 3–17. ISBN 978-1-4614-1445-2. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1445-2\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1445-2_1)>. 67